

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2016

Nicole Blechová

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

Brachyterapie nádorů dutiny ústní

Nicole Blechová

Bakalářská práce

2016

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2014/2015

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Nicole Blechová**
Osobní číslo: **Z13039**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Název tématu: **Intersticiální brachyterapie nádorů dutiny ústní**
Zadávací katedra: **Katedra informatiky, managementu a radiologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**
Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**
Seznam odborné literatury:

1. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob. 1. vyd. Praha: Galén, 2010, 417 s. ISBN 978-80-7262-648-9
2. POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER. Obecná patologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2011, 290 s. ISBN 978-80-7262-773-8
3. PETERA, Jiří. Moderní radioterapeutické metody. 1. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 1998, 33 s. ISBN 8070132663
4. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén a Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0
5. BINAROVÁ, Andrea. Radioterapie. 1. vyd. Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4
6. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. Základy radiační onkologie. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-80-210-6061-6


Vedoucí bakalářské práce: **prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.**
Katedra informatiky, managementu a radiologie

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2014**

Termín odevzdání bakalářské práce: **9. května 2016**


prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
děkan

L.S.


Ing. Lukáš Čegan, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 1. března 2016

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 23. 4. 2016

Nicole Blechová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala panu Prof. MUDr. Jiřímu Peterovi, Ph.D. za odborné vedení, pomoc a vstřícnost při vedení mé bakalářské práce.

ANOTACE

Tématem této bakalářské práce je intersticiální brachyterapie nádorů dutiny ústní. Ve výzkumné části se budu zabývat porovnáním kvality života pacientů s nádorem v oblasti dutiny ústní léčených brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem (HDR) a pacientů léčených brachyterapií s nízkým dávkovým příkonem (LDR). Kvalita života u pacientů léčených HDR brachyterapií dosud nebyla zkoumána.

KLÍČOVÁ SLOVA

Nádor, dutina ústní, intersticiální brachyterapie, kontrola kvality života.

TITLE

The interstitial brachytherapy of the oral cavity tumors

ANNOTATION

The topic of my bachelor thesis is the interstitial brachytherapy of the oral cavity tumors. In the research section I will deal with the quality of life of patients with oral cavity tumors, who were treated by the interstitial brachytherapy. I will compare the quality of life at patients treated by a high dose rate brachytherapy and patients treated by a low dose rate brachytherapy. The quality of life at patients treated by a HDR brachytherapy has not been researched yet.

KEYWORDS

Cancer, oral cavity, interstitial brachytherapy, control the quality of life

OBSAH

0	Úvod.....	15
I.	Teoretická část	17
1	Obecná onkologie	17
1.1	Definice nádorů.....	17
1.2	Nádorový růst.....	17
1.3	Grading a staging nádorů	18
1.3.1	Klasifikační TNM systém.....	18
1.4	Klasifikace a názvosloví nádorů	19
1.4.1	Benigní (nezhoubné) nádory.....	20
1.4.2	Maligní (zhoubné) nádory	20
1.4.3	Smíšené nádory (benigní i maligní).....	21
1.5	Charakteristika benigních a maligních nádorů.....	21
1.5.1	Benigní nádory.....	21
1.5.2	Maligní nádory.....	22
1.5.3	Semimaligní nádory	22
1.6	Faktory ovlivňující nádorové bujení	23
1.6.1	Věk a buněčné stárnutí.....	23
1.6.2	Vliv dědičnosti.....	23
1.6.3	Faktory zevního prostředí	23
2	Nádory dutiny ústní	25
2.1	Anatomie dutiny ústní	25
2.1.1	Dutina ústní.....	25
2.1.2	Regio tonsillaris	25
2.1.3	Regio sublingualis.....	25
2.2	Epidemiologie	26
2.3	Etiologie	27

2.4	Příznaky.....	27
2.5	Diagnostika	27
2.6	Principy terapie	28
2.6.1	Chirurgická léčba.....	28
2.6.2	Zevní radioterapie	28
2.6.3	Brachyterapie	31
2.6.4	Systémová léčba	31
3	Brachyterapie	32
3.1	Historie brachyterapie	32
3.2	Druhy zářičů.....	32
3.2.1	Otevřené zářiče	33
3.2.2	Uzavřené zářiče.....	33
3.3	Zdroje pro brachyterapii.....	33
3.4	Afterloading	34
3.4.1	Manuální afterloading.....	34
3.4.2	Automatický afterloading	34
3.5	Rozdělení dle dávkového příkonu.....	34
3.5.1	LDR přístroje (low dose rate)	34
3.5.2	HDR přístroje (high dose rate).....	34
3.5.3	PDR přístroje (pulsed dose rate).....	35
3.5.4	MDR přístroje (medium dose rate).....	35
3.6	Lokalizace zdroje v brachyterapii	35
3.6.1	Přímé měření.....	35
3.6.2	Konvenční rentgenové snímky	35
3.6.3	Computerová tomografie	36
3.7	Druhy aplikací v brachyterapii.....	36
3.7.1	Permanentní aplikace	36

3.7.2	Povrchová aplikace, muláž	36
3.7.3	Intrakavitární aplikace	36
3.7.4	Intersticiální aplikace	36
4	Intersticiální brachyterapie nádorů dutiny ústní	39
4.1	Plánování brachyterapie	39
4.2	Rozdíl mezi LDR a HDR brachyterapií	39
4.3	Brachyterapeutická léčba nádorů dutiny ústní	40
4.3.1	Nádory rtů	40
4.3.2	Nádory spodiny ústní	41
4.3.3	Nádory sliznice tváře	41
4.3.4	Nádory předních dvou třetin jazyka.....	42
4.3.5	Nádory dásní	42
4.3.6	Nádory retromolární oblasti.....	43
4.3.7	Nádory tvrdého patra	43
5	Posouzení kvality života	44
5.1	Kvalita života	44
5.2	EORTC.....	44
5.3	QLQ-C30.....	44
5.4	QLQ-H&N35	45
II.	Výzkumná část.....	46
6	Metodika výzkumné části	46
6.1	Cíle práce	46
6.2	Testované hypotézy.....	46
6.3	Popis souboru pacientů a metody.....	46
7	Výsledky	48
7.1	Výsledky dotazníku EORTC QLQ-C30	48
7.2	Výsledky dotazníku EORTC QLQ- H&N35	50

8	Diskuse.....	52
9	Závěr	55
10	Použitá literatura	56

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Tabulka 1. TNM klasifikace - tumor	19
Tabulka 2. TNM klasifikace – regionální mízní uzliny	19
Tabulka 3. TNM klasifikace - metastázy	19
Tabulka 4. Příklady klasifikace nádorů a jejich názvosloví	20
Tabulka 5. Nejčastěji používané zdroje záření v brachyterapii	33
Tabulka 6. Charakteristika souboru pacientů	46
Tabulka 7. Zobrazení průměru, směrodatné odchylky, minima, mediánu a maxima škál a jejich položek dotazníku EORTC QLQ-C30	48
Tabulka 8. Zobrazení průměru, směrodatné odchylky, minima, mediánu a maxima škál a jejich položek dotazníku EORTC QLQ-H&N35	50
Tabulka 9. Porovnání kvality života EORTC QLQ-C30 u HDR a LDR brachyterapie	52
Tabulka 10. Porovnání kvality života EORTC QLQ-H&N u HDR a LDR brachyterapie	53
Obrázek 1 Anatomie dutiny ústní	26
Obrázek 2. Graf 1. Funkční škály a celkový zdravotní stav	49
Obrázek 3. Graf 2. Symptomatické škály	50
Obrázek 4. Graf 3. Symptomatické škály	51

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

LDR – Low dose rate

HDR – High dose rate

EORTC – The European Organisation for Research and Treatment of Cancer

QLQ-C30 – Quality of Life Questionnaire-Core 30

QLQ-H&N35 - Quality of Life Questionnaire-Head&Neck 35

TNM klasifikace – Tumor, Uzliny, Metastaze klasifikace

DNA – Deoxyribonukleová kyselina

UV záření – ultra fialové záření

EB virus – Epstein – Barrové virus

m. - musculus

n. - noduli

CT - Computed tomography

MR - Magnetic resonance

RTG - Rentgen

PET - Positron emission tomography

GTV - Gross tumor volume

IMRT - Intensity-Modulated Radiation Therapy

SIB – Simultaneous integrated boost

IGRT – Image Guided radiation therapy

LQ – radiobiologický lineárně kvadratický moment

$T^{1/2}$ – poločas rozpadu

UZ - ultrazvuk

ORL - otorinolaryngologie

BT - Brachyterapie

^{226}Ra – Radium

^{222}Rn – Radon

^{137}Cs – Cesium

^{191}Ir – Iridium

^{198}Au – Zlato

^{125}I – Jód

^{60}Co – Kobalt

^{103}Pd – Palladium

^{32}P – Fosfor

^{90}Sr – Stroncium

^{90}Y – Ytrium

PDR – Pulsed dose rate

MDR – Medium dose rate

RNA – Ribonukleová kyselina

HPV- Human papiloma virus

0 ÚVOD

Důvodem, proč se tato bakalářská práce věnuje tématu léčby nádorů dutiny ústní, je rostoucí incidence tohoto onemocnění v posledních letech (Vošmik, 2014). Nádory dutiny ústní se nejčastěji vyskytují u kuřáků a u pacientů, kteří nadměrně konzumují alkoholické nápoje. Přestože počet nemocných s touto diagnózou přibývá, mortalita je stále stejná, a to především díky modernější a hlavně přesnější léčbě (Petera, 2012).

Intersticiální brachyterapie je metoda léčby zářením, při které se zdroje záření zavádějí přímo do nádoru. Ozáření tak probíhá v bezprostřední blízkosti, tím i šetří okolní tkáň (Hynková, 2012). K tomu přispívají i specifické vlastnosti této léčby, kdy je možné aplikovat vyšší dávku záření v kratším čase než u klasické zevní radioterapie, čímž se zároveň snižuje efekt proliferace nádorových buněk. Nevýhodou je však její invazivita, která u nádorů dutiny ústní vyžaduje i celkovou anestezii. Tento typ léčby je vhodný jen pro malá nádorová ložiska, velké objemy nádorů jsou spojeny s nehomogennou dávkovou distribucí a rizikem vzniku nekrózy. Brachyterapie je však i při vzniku modernějších metod zevního ozáření nedílnou součástí léčby nádorů dutiny ústní. Mnohdy umožňuje efektivnější léčbu. Je šetrnější než chirurgická léčba, která ve většině případů způsobuje deformování obličeje, zatímco léčba brachyterapií nezpůsobuje skoro žádné viditelné jizvy natož velké kosmetické nedostatky.

Dnešní ošetrovatelská péče je spojená s filosofií holismu. Zahrnuje péči o člověka a jeho bio-psycho-sociální a spirituální stránku, přistupuje k pacientovi jako k celku. To znamená, že se nesnaží pacienta jen vyléčit, ale dbá se i na jeho celkový stav (Olišarová, 2012). Vzhledem k tomu, že léčba nádorů je spojena s velkou psychickou zátěží, kvůli strachu z nemoci samotné, strachu z chování okolí jak nejbližší rodiny, tak vystupování na veřejnosti. Významně se na psychickém stavu podílí také změna vzhledu pacienta. Mimo to nádorová onemocnění zahrnují riziko bolesti, dysfunkce, mohou ovlivnit i některé základní životní funkce jako je například řeč nebo žvýkání (Petera, 2012).

Hlavním cílem této bakalářské práce je posoudit kvalitu života u pacientů s nádorem dutiny ústní léčených HDR brachyterapií s mediánem sledování 47 měsíců po léčbě. Jedná se o první krok v tomto směru. Výsledky této studie budou porovnány s jedinou studií, která byla na toto téma provedena. Jedná se o studii, jež se zabývá kvalitou života u pacientů léčených LDR brachyterapií. Tato studie byla publikována v roce 2009 na tokijské univerzitě pod vedením pana Ryo-ichi Yoshimury, M.D. (Yoshimura, 2009).

Kvalita života v této bakalářské práci byla posuzována pomocí standardizovaných dotazníků, EORTC QLQ-C30 verze 3.0 a doplňujícího dotazníku EORTC QLQ-H&N35, které vytvořila Evropská organizace pro vědu a výzkum rakoviny, právě pro účely sledování kvality života pacientů s nádorovými onemocněními.

Cílovou skupinu respondentů tvoří pacienti s brachyterapeutickým implantátem v oblasti dutiny ústní. Výzkum se týká celkem čtrnácti pacientů léčených na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Všichni tito pacienti souhlasili se zařazením do průzkumného šetření. Pacienti obdrželi dotazníky postupně, podle toho jak docházeli na pravidelné kontroly. Žádný z těchto pacientů neměl recidivu nádorového onemocnění, postradiační vřed měkkých tkání nebo osteoradionekrózu.

Jednotlivé odpovědi pacientů jsou zaznamenávány do tabulky. EORTC QLQ-C30 se skládá ze 30 otázek, rozdělených do tří kategorií. Dvě otázky se týkají kvality života a dalších 28 se zabývá otázkami funkčními a symptomatickými. Možné skóre v každé kategorii se pohybuje od 0 – 100 bodů. Vyšší skóre v kategoriích týkající se celkového zdravotního stavu a funkce znamená vyšší kvalitu života a lepší výsledky. Naopak vyšší skóre v kategorii symptomů znamená horší průběh léčby, tedy nejlepším výsledkem v tomto oddílu je výsledek 0. Dotazník EORTC QLQ-H&N35 se skládá z 35 otázek a slouží k posouzení vedlejších příznaků spojených s léčbou. I zde se skóre pohybuje od 0-100 bodů, čím větší skóre tím závažnější jsou potíže, a tedy naopak nižší znamená lepší výsledky (Yoshimura, 2009). U všech škál je princip vyhodnocování stejný. Nejprve se spočítá hrubé skóre, poté se provede lineární transformace, tím se standardizuje hrubé skóre do rozmezí 0-100 bodů. Návod na výpočet hrubého skóre a přepočet lineární transformace je součástí standardizovaných dotazníků.

Práce vychází z hypotézy, že brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem je spojena jen s mírnými komplikacemi, které výrazně neovlivňují kvalitu života pacientů. Následná analýza nám může pomoci vyvrátit či potvrdit toto tvrzení. Porovná rozdíl v kvalitě života pacientů léčených brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem a u pacientů léčených brachyterapií s nízkým dávkovým příkonem.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 OBECNÁ ONKOLOGIE

Nádorová onemocnění zahrnují rozsáhlou skupinu chorob a jsou po kardiovaskulárních chorobách druhou nejčastější příčinou úmrtí dospělých osob. Společným znakem všech nádorových onemocnění je neregulovaný růst buněk (Povýšil, 2011).

„Studiem, diagnostikou a terapií nádorových onemocnění se zabývá obor onkologie (z řec. onko - tumor, zduření; z řec. logos - slovo, řeč, rozum, smysl), který má však mnoho aspektů a řada dalších oborů medicíny k této nauce významně přispívá.“ (Povýšil, 2011 str. 133)

1.1 Definice nádorů

„Nádor, novotvar – neoplazma je de novo tvořená masa tkáně, jejíž růst přesahuje anatomické i funkční potřeby tkáně normální a pokračuje i poté, co příčiny vyvolávající nádorové bujení přestaly působit.“ (Povýšil, 2011 str. 133) Nádorová tkáň se nepodílí na fyziologické činnosti buněk. Od normální tkáně se liší svým mikroskopickým a makroskopickým uspořádáním.

Složitý proces nádorového bujení nelze jednoduše vyjádřit. Nádory mají neuvěřitelně rozmanité projevy a vznikají dosud neobjasněnými patogenetickými procesy (Povýšil, 2011).

1.2 Nádorový růst

Vznik nádorových onemocnění není přesně známý. Podstatou tohoto onemocnění je buněčné dělení, které se vymklo kontrole organismu.

Nádorové buňky se od zdravých odlišují svými vlastnostmi, které jsou následkem genetických změn u nádorových buněk. Genetické změny buněk mohou být vyvolány různými faktory, a to fyzikálními (ionizující záření), chemickými (kancerogeny) a biologickými (onkogenní viry).

Mutace, které vedou ke změně normálního fenotypu na nádorový, se týkají dvou typů genů, a to protoonkogenů a supresorových genů, které významně ovlivňují regulaci proliferace. Společně oba typy genů mají vliv na apoptózu tzv. programovanou smrt buňky. Onkogeny tuto přirozenou smrt buňky tlumí, zatímco supresorové geny jsou jejími induktory. Při aktivaci protoonkogenů nebo při inaktivaci supresorových genů dochází k nerovnováze mezi přírůstkem a zánikem nových buněk. To vše vyústí v nádorový růst. Generační čas

nádorových buněk je oproti zdravým buňkám prodloužen o 30- 150 hodin, i přesto dochází k jejich rychlému množení (Kubecová, 2011).

1.3 Grading a staging nádorů

Rozsah onemocnění je důležitým faktorem ovlivňujícím prognózu onemocnění a především výběr vhodných léčebných metod. Určení rozsahu onemocnění je také důležité pro vypracování léčebných standardů, srovnání výsledků jednotlivých pracovišť (Kubecová, 2011).

Grading „je založen na stupni diferenciaci a množství mitóz v nádorových buňkách.“ (Havlíček, 1997 str. 47) Podle toho jsou nádory klasifikovány stupněm I- IV, nejvyšší čtvrtý stupeň má největší anaplazii, tedy ztrátu diferenciaci (Havlíček, 1997).

Staging „je založen na velikosti primární léze, na jeho šíření do regionálních lymfatických uzlin a na zakládání vzdálených metastáz.“ (Havlíček, 1997 str. 47)

Na základě dohod mezinárodních i národních společností byla vypracována jednotná klasifikace, umožňující poměrně přesný rozsah onemocnění u většiny nádorů. Tato klasifikace se nazývá TNM systém (Kubecová, 2011).

1.3.1 Klasifikační TNM systém

TNM systém byl vyvinut mezi lety 1943 - 1952 Pierrem Denoixem. Pro nádorovou klasifikaci existuje řada kritérií, např. anatomické lokalizace, klinický rozsah onemocnění, doba trvání symptomů, či známek choroby, pohlaví a věk nemocného, histologický typ a stupeň diferenciaci. Všechny tyto parametry ovlivňují výsledný stav nemocného. Pro každou lokalizaci existují dvě klasifikace, klinická a patologická.

- **Klinická klasifikace:** Před léčebná klinická klasifikace TNM. Je důležitá pro výběr a hodnocení léčby. Je založena na podkladě klinického vyšetření, zobrazovacích metod, endoskopie, biopsie a jiných, před léčbou získaných výsledků.
- **Patologická klasifikace:** Pooperační histopatologická klasifikace, označována jako pTNM. Poskytuje doplňující data. Je založena na nálezech získaných před léčbou a doplněných o další nálezy, získané chirurgickým nebo patologickým vyšetřením.

Všeobecné definice TNM klasifikace

T - Tumor, určuje rozsah primárního nádoru. Přehled v tabulce č. 1.

Tabulka 1. TNM klasifikace - tumor

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
TIS	karcinom in situ
T1 - T4	zvětšující se velikost a/nebo místní rozsah primárního nádoru

N - Noduli, charakterizuje stav regionálních mízních uzlin. Je také přesně určeno, které uzliny jsou pro nádorovou lokalizaci regionální. Přehled v tabulce č. 2.

Tabulka 2. TNM klasifikace – regionální mízní uzliny

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1 - N3	zvětšující se postižení regionálních mízních uzlin

M - Vzdálené metastázy, popisuje se přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz. Přehled v tabulce č. 3.

Tabulka 3. TNM klasifikace - metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	bez vzdálených metastáz
M1	nalezeny vzdálené metastázy

Obdobné definice se používají také u pTNM klasifikace (Sobin, 2011).

1.4 Klasifikace a názvosloví nádorů

Klasifikace a názvosloví mají opakující se prvky, existují však určité výjimky. Výjimky jsou dány historickým vývojem názvosloví, jeho ustáleným používáním a dalšími faktory. Například dělení lymfomů, nádorů z lymfocytů a jejich vývojových stádií. Ty se dělí na dvě základní skupiny na tzv. Hodgkinův lymfom a tzv. nehodgkinské lymfomy. Orientační přehled a tvorbu ve vztahu k buněčným typům a orgánům uvádí tabulka č. 4.

Tabulka 4. Příklady klasifikace nádorů a jejich názvosloví

Klasifikace nádorů	Názvosloví a biologické vlastnosti
Mezenchymové	Buněčně specifické benigní/maligní
Nádory některých tkání a kostí	Fibrom/fibrosarkom; osteom/osteosarkom
Nádory hemopoetické	
Leukémie	Lymfoblastická, myeloblastická, lymfocystická a další
Lymfomy	Lymfom centroblastický, centrocystický a další
Epitelové	Strukturální, orgánově a buněčně specifické
Z povrchového epitelu	Papilom/karcinom; dlaždicobuněčný, urotelový
Ze žláznatého epitelu	Adenom/adenokarcinom
Specializovaných orgánů	Hepatocelulární, adenom/karcinom a další
Neuroektodermové	Buněčně specifické
CNS	Astrocystom/ glioblastom
PNS	Neurofibrom, neurinom/maligní nádor z nervových pochev periferních nervů
Embryonální	Specializované
Germinální	Teratom, seminom, choriokarcinom
Orgánově specifické	Nefroblastom, hepatoblastom

(Povýšil, 2011 str. 135)

1.4.1 Benigní (nezhoubné) nádory

„Benigní nádory jsou označovány příponou – oma, (v českém jazyce – om), připojenou k příslušnému buněčnému typu, z něhož nádorové buňky vznikly.“ (Povýšil, 2011 str. 136)

Například nádor tukové tkáně se nazývá lipom, z chrupavky chondrom a hladké svaloviny leiomyom. Složitější označení mají benigní nádory epitelových buněk. V některých případech jsou nazvány podle buněčného původu, jindy podle růstu nádoru, nebo mikroskopické či makroskopické stavby. Například benigní epitelové nádory žláznatého původu se nazývají adenomy, nádory z povrchového epitelu zase papilomy.

1.4.2 Maligní (zhoubné) nádory

Princip pojmenování je podobný jako u nádorů benigních, opět se objevují jisté výjimky. Maligní nádory z mezenchymových buněk se nazývají sarkomy. Většinou lze nádorovou diferenciaci buněk dobře rozpoznat, dále se označují podle buněčného typu. Například sarkom

z buněk chrupavky se nazývá chondrosarkom. Karcinomy jsou maligní nádory vzniklé z epitelových buněk, mohou vzniknout z buněk odvozených z každé ze tří zárodečných linií. Karcinomy z epitelových buněk ektodermu (např. karcinomy kůže, dutiny ústní, apod.), entodermu (např. karcinomy žaludku a tlustého střeva) a buněk mezodermálního původu (např. karcinom ledviny). Z mezodermu mohou vzniknout i jiné typy nádorů, například některé sarkomy (Povýšil, 2011).

„Některé maligní nádory jsou nediferencované. Pro sarkomy se používá označení polymorfocelulární sarkom nebo nediferencovaný sarkom. U karcinomů používáme výraz anaplastický karcinom, případně nediferencovaný, nízce diferencovaný karcinom.“ (Povýšil, 2011 str. 136)

Některé maligní nádory mohou mít příponu – om, jedná se o melanom (nádor z melanocytů), lymfom (maligní nádor z lymfocytů) a seminom (maligní nádor ze zárodečných buněk).

1.4.3 Smíšené nádory (benigní i maligní)

Většina maligních i benigních nádorů se diferencuje po jedné buněčné linii. V některých případech se mohou diferencovat po dvou a více liniích. Těmto nádorům říkáme smíšené. Příkladem smíšeného nádoru mohou být tzv. teratomy (Povýšil, 2011).

1.5 Charakteristika benigních a maligních nádorů

Nejdůležitějším kritériem pro rozlišení, zda se jedná o nádor maligní nebo benigní, je biologická povaha nádoru a jeho potencionální vývoj. Typ nádoru má zásadní význam pro léčbu, lze ho určit podle čtyř základních charakteristik: diferenciaci a anaplazie nádorových buněk, růstu nádoru, chování vůči okolním tkáním a schopnosti metastazovat. Některé nádory nelze zařadit, nazývají se tedy jako semimaligní (Povýšil, 2011).

1.5.1 Benigní nádory

Benigní nádory jsou většinou pomalu rostoucí a v místě vzniku bývají ohraničeny nebo opouzdřeny, nezakládají v těle dceřiná ložiska. Většinou nezpůsobují závažnější poruchy a lze je chirurgicky odstranit. Neprorůstají ze svého místa vzniku, okolí ohrožují pouze atrofií. Život pacienta mohou ohrožovat pouze svým uložením, například nádory rostoucí v oblasti mozkového kmene.

U benigních nádorů se nevyskytují nediferencované buňky, u tkání s jednodušší stavbou může být diferenciaci buněk tak pokročilá, že buňky nelze rozpoznat od normální zdravé

tkáně. Nádory mohou růst po dobu měsíců až let, limitem růstu je omezený prostor v okolí tumoru (Povýšil, 2011).

1.5.2 Maligní nádory

Maligní nádory jsou charakteristické neohraničeným růstem v místě vzniku, progresivním šířením místním i vzdáleným. Bývají neopouzřené a prorůstají do svého okolí, čímž ničí okolní tkáně. Mají široké spektrum diferenciací, od buněk zcela nediferencovaných po buňky zralé. Ve stupni diferenciací je většina buněk na středu mezi diferencovanými a zcela nediferencovanými buňkami. Zhoubné nádory rostou rychleji než benigní. Rychlost růstu závisí na diferenciaci buněk, nediferencované rostou rychleji, diferencované naopak pomaleji, existuje však celá řada výjimek. Rychlost růstu je také ovlivněna krevním zásobením a schopností tvorby nových cév (Povýšil, 2011).

1.5.2.1 Metastazování

Metastázy jsou vzdálená dceřiná ložiska primárního nádoru. Metastazují pouze zhoubné nádory. Nádory nemají stejnou schopnost metastazovat. Některé nádory metastazují rychle, často se s primárním nádorem diagnostikují i metastázy. Naopak jiné jsou jen lokálně agresivní a nemetastazují. U méně diferencovaných nádorů je metastatický rozsev pravděpodobnější, proto i malý primární nádor může tvořit velké metastázy, a to jak do velikosti, tak i četnosti (Povýšil, 2011).

„Metastázy a jejich komplikace často vyvolávají klinickou symptomatologii a vedou k záchytu nádorového onemocnění. Diagnóza primárního maligního nádoru bývá stanovena až po zjištění metastáz. Metastazování svědčí o pokročilém rozsahu nádorového onemocnění a značně ovlivňuje možnosti léčby, proto se diagnostika nádorových onemocnění musí zaměřovat na časné zjištění nádoru.“ (Povýšil, 2011 str. 140)

Metastazování může probíhat třemi způsoby, protogenním šířením (šíření nádoru v tělních dutinách), lymfatickou a krevní cestou.

1.5.3 Semimaligní nádory

Jedná se o různorodou skupinu nádorů. Podle současných vyšetřovacích metod je nelze jednoznačně určit jako zhoubné či nezhoobné. Říká se jim také potencionálně maligní nádory (Povýšil, 2011).

1.6 Faktory ovlivňující nádorové bujení

„Epidemiologie nádorů zkoumá vlivy zevního prostředí, vlivy dietních a jiných zvyků a vliv výskytu infekčních chorob na vznik nádoru.“ (Povýšil, 2011 str. 144)

1.6.1 Věk a buněčné stárnutí

Jednou z nejčastějších příčin úmrtí ve vyšším věku jsou onkologická onemocnění. Množství nádorů se v populaci s věkem zvyšuje, v závislosti na genetických mutacích, úbytku funkce, změny struktury tkání a snižování imunokompetence, která se zhoršuje s věkem. *„S věkem také narůstá mutační zátěž. DNA je poškozována exogenními a endogenními vlivy, chybováním při reparaci i regulačních schopnostech.“ (Povýšil, 2011 str. 146)*

1.6.2 Vliv dědičnosti

Některé nádory se mohou vyskytovat dědičně, tzv. familiární typy nádoru, jedná se o 10-15 % všech nádorů. Některé jsou vázány přímo na určitou poruchu genu nebo skupiny genů.

1.6.3 Faktory zevního prostředí

Faktory zevního prostředí způsobují somatické mutace buněk. Jsou nejčastější příčinou zhoubných nádorů. Mohou působit místně (např. pracovní prostředí), regionálně (např. azbest ve městech), univerzálně (např. ultra fialové záření) a individuálně (např. kouření, onkogenní HPV).

Faktory zevního prostředí lze rozdělit podle charakteru na chemické kancerogeny, radiační kancerogeny, mikrobiální virově indukovaná onkogeneze (Povýšil, 2011)

1.6.3.1 Chemické kancerogeny

Velké množství jednoduchých látek i sloučenin má vliv na rozvoj nádorů. Lze je rozdělit na přímo a nepřímo působící kancerogeny. K přímo působícím kancerogenům patří četná chemoterapeutika. Využívají se v léčbě nejrůznějších nádorů, mohou však způsobovat sekundární nádorové bujení.

Největší nepřímé kancerogeny jsou polycyklické uhlovodíky, které jsou přítomny ve fosilních palivech, tvoří se spalováním tabáku, vyskytují se v uzeném mase i rybách. Až po metabolizování v játrech se projeví jejich kancerogenní vlastnosti. Řadí se sem i aromatické aminy a azobarviva, používající se v gumárenském a barvírenském průmyslu.

Aflatoxin B1 produkují některé kmeny plísně rodu *Aspergillus*. Plísně napadají nevhodně skladované obiloviny, jejich toxin způsobuje hepatocelulární karcinom (Povýšil, 2011).

1.6.3.2 Radiační kancerogeneze

„Záření bez ohledu na zdroj – ultra fialové (UV) záření, rentgenové záření, či záření vzniklé na podkladě jaderného štěpení, má kancerogenní potenciál. Způsobuje chromosomální zlomy, translokace, méně často i bodové mutace. Biologicky nejdůležitější jsou postradiační dvouvláknové zlomy DNA.“ (Povýšil, 2011 str. 149-150) Nízké dávky záření mají za následek genomickou nestabilitu, tedy vhodné prostředí pro vznik nádorů. Sluneční UV záření podporuje vznik nádorů kůže. Těžba radioaktivních prvků a radon jsou příčinou vzniku karcinomu plic (Povýšil, 2011).

1.6.3.3 Mikrobiální a virově indukovaná onkogeneze

Onkogenní vlastnosti mají i některé DNA a RNA viry. Například u infekce *Helicobacter pylori* se potvrdil nepřímý vliv na rozvoj nádorů žaludku. Na vzniku rakoviny děložního čípku se podílejí papilomaviry a herpes viry. Mezi nejznámější patří EB - virus (Epstein-Baar virus), který je původcem infekční mononukleózy. EB - virus se podílí na vzniku Burkittova lymfomu (lymfoblastický lymfom obličejových kostí), přítomnost EB - viru se prokazuje i u některých T- lymfomů (Mačák, 2011).

2 NÁDORY DUTINY ÚSTNÍ

„K nádorům dutiny ústní jsou přiřazovány karcinomy červeně rtu. V samotné dutině ústní se rozlišují sub lokality: sliznice horního a dolního rtu, sliznice tváří, retromolární oblast, horní a dolní bukoalveolární sulkus, horní a dolní alveoly a dásně, tvrdé patro, jazyk (hřbet a zevní hrany předních dvou třetin jazyka), spodina jazyka a spodina dutiny ústní.“
(Šlampa, 2007 str. 95)

2.1 Anatomie dutiny ústní

2.1.1 Dutina ústní

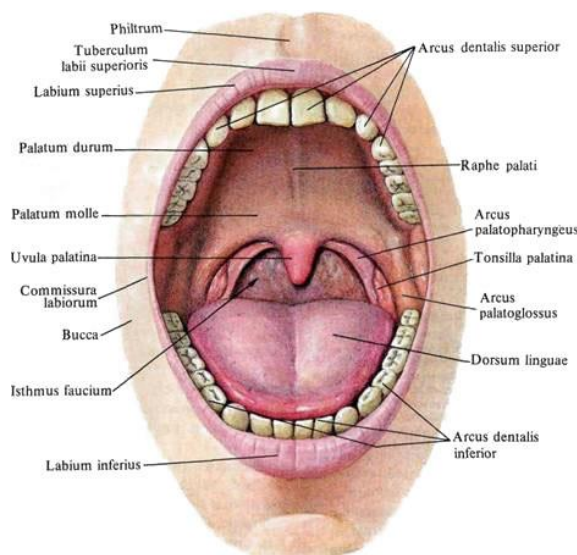
Dutina ústní se dělí na předsíň (vestibulum oris) a vlastní dutinu ústní (cavitas oris propria). Vestibulum je ohraničeno rty, tvářemi a zuby a jejich alveolárními výběžky. Strop a spodinu vestibula tvoří slizniční fomix superior et inferior. Měkké a tvrdé patro tvoří strop vlastní dutiny ústní. Na spodině je jazyk a sliznice pokrývající m. mylohyoideus. Přední a boční stěnu tvoří zuby a jejich alveolární výběžky. Dorzálně přechází dutina ústní do střední části hltanu přes isthmus faucium. Ohraničuje ho měkké patro, patrové oblouky a kořen jazyka. *„V dutině ústní je uložen jazyk, pod sliznicí spodiny dutiny ústní a na m. mylohyoideus v regio sublingualis leží glandula sublingualis, ductus submandibularis, nervy a cévy. Uvnitř od m. hypoglossus probíhá n. lingualis, který podbíhá ductus submandibularis.“*
(Grim, 2002 str. 27) Arteria lingualis je uložena ve štěrbině mezi m. geniglossus a m. hyoglossus. Pod jazykem ústí vývody obou slinných žláz.

2.1.2 Regio tonsillaris

Tonsila palatina je uložena v měkké fosse tonsillaris. Střední plocha mandle je volná a vyklenuje se do isthmus faucium. Laterální povrch kryje vazivová capsula tonsillaris. Prostor mezi pouzdrem tonzily a svaly faryngu se nazývá spatium peritonsillare obsahuje cévy, které zásobují tonzilu.

2.1.3 Regio sublingualis

Je to prostor uložený laterálně pod jazykem, nachází se zde glandula sublingualis. Po střední ploše podjazykové žlázy probíhá ductus submandibularis. Na vnitřní straně od třetí stoličky probíhá n. lingualis, poté se bohatě větví. Kaudálně od n. lingualis běží n. hypoglossus (Grim, 2002).



Obrázek 1 Anatomie dutiny ústní¹

2.2 Epidemiologie

Incidence nádorů dutiny ústní má v České republice vzestupnou tendenci. Od roku 1977, kdy byl počet nemocných asi 5 osob na 100 000 obyvatel, v roce 2012 se incidence onemocnění zvýšila na 8,2 případů na 100 000 obyvatel. Přestože počet onemocnění stoupá, mortalita je od roku 1996 přibližně stále stejná, a to díky modernější a přesnější léčbě. U mužů se toto onemocnění vyskytuje častěji než u žen. Nejvíce postiženou skupinou jsou pacienti ve věku 49 - 64 let, incidence je okolo 14 %, mortalita v této věkové kategorii je rovněž 14 % (SVOD, 2015).

Výskyt ve světě je nerovnoměrný, nejvyšší je v Evropě, zejména v zemích okolo Středozemního moře. (Klozar, 2002)

Mezi nádory dutiny ústní se řadí nádory sliznice tváře, dásní, spodiny ústní, přední 2/3 jazyka a tvrdého patra. Nejčastěji jde o spinocelulární karcinom různé diference (přibližně v 70 %). Vyrůstají z maxilární dutiny, nebo z etmoidálních sklípků. Dále se zde mohou vyskytovat adenokarcinomy, maligní melanomy, nediferencované karcinomy, lymfomy, nebo sekundární metastáze tumoru s jinou primární lokalizací (Urbanová, 2010).

¹ Zdroj: <http://spina.pro/i/anatomy/vnutrennosti/448.jpg>

Benigní nádory jsou poměrně vzácné. Mohou se vyskytnout nádory zubního a kostního původu. Objevuje se i papilom, který je bezpříznakový a je nalezen většinou náhodně (Klozar, 2002).

2.3 Etiologie

Karcinomy dutiny ústní jsou vyvolávány především vlivy vnějšího prostředí. Převážně se vyskytují u kuřáků cigaret, tabákový kouř obsahuje na 40 karcinogenů, žvýkání tabáku má stejný vliv na vznik nádoru jako kouření. Rizikovější než kouření tabáku je užívání marihuany (ta obsahuje o 50 % vyšší koncentraci benzopyrenu, který způsobuje nádorové bujení). Častěji se pak vyskytuje při současném nadužívání tabáku a alkoholu. Alkohol se přisuzuje role kokarcinogenu (látka, která nemá sama o sobě schopnost vyvolat nádorový růst, avšak v přítomnosti karcinogenů vyvolává a podporuje vznik zhoubného novotvaru), konzumace alkoholu navíc snižuje obranyschopnost organismu před karcinogenními látkami. Dále se na vzniku nádoru podílí genetická predispozice, karcinogenní látky v zaměstnání (nikl, chrom, olovo, azbest a další), expozice radiačnímu záření, nízká hygiena a špatná výživa. S karcinomem dutiny ústní se také spojuje virus Herpes simplex 1 (Adam, 2012).

2.4 Příznaky

První příznaky mohou vypadat jako zánět dutiny ústní, rozdíl je v neschopnosti hojení. V první fázi je onemocnění považováno za infekční a léčí se antibiotiky. To je také důvodem pozdní diagnostiky onemocnění. Nádory v dutině ústní mohou vypadat jako bělavé či zarudlé skvrnky, nehojící se ulcerace, krvácení z dutiny ústní. Někdy nelze usadit zubní protézu při postižení dásní a tvrdého patra. Může se také objevit bolest zubů. V pozdějších stádiích se objevuje zápach z úst z rozpadajícího se nádoru, potíže s polykáním, neurologické poruchy z prorůstání, nebo útlaku větví lícního nervu (Masarykův onkologický ústav, 2015).

2.5 Diagnostika

Ke stanovení diagnózy je potřeba se zaměřit na místní a celkové příznaky (váhový úbytek, poruchy chuti), sociální zvyklosti a rizikové faktory. Následuje klinické a endoskopické vyšetření, rozhodující je však odběr vzorku k histologickému vyšetření.

Ze zobrazovacích metod se využívá rentgenový snímek (RTG), vyšetření computerovou tomografií (CT) nebo zobrazení magnetickou rezonancí (MR), které přinášejí základní informaci o rozsahu a hloubce nádoru, postižení spádových lymfatických uzlin. Sonografie krčních uzlin umožňuje prokázat metastázy i v nehmátných uzlinách. Karotická angiografie,

panendoskopie umožňuje diagnózu vícečetných tumorů, dalšími metodami jsou morfologické vyšetření uzlin, scintigrafie skeletu, sonografie břicha, RTG či CT hrudníku (Adam, 2012).

2.6 Principy terapie

Způsob léčby nádorů je závislý na typu a uložení tumoru a na celkovém stavu pacienta. Léčba je zaměřena na primární nádor a regionální uzliny, nejčastěji se využívá chirurgie a radioterapie nebo jejich kombinace. Kvůli pozdní diagnóze je nejčastějším postupem chirurgický zákrok s pooperační radioterapií. Chemoterapie se uplatňuje v rámci zachovaných protokolů nebo u inoperabilních nálezů. U malých nádorů bez postižení lymfatických uzlin nebo jen s velmi malým postižením, se většinou používá jedna léčebná modalita, u rozsáhlejších lézí se používají kombinované léčebné postupy. Léčba krčních uzlin je indikována, až na výjimky, skoro u všech typů nádorů dutiny ústní (Klozar, 2002).

2.6.1 Chirurgická léčba

Využívá se skoro u 2/3 případů. Chirurgická léčba umožňuje odstranit primární nádor, radikálně ošetřit spádový lymfatický systém a zrekonstruovat operovanou krajinu. Rozhodující je vždy operabilita nádoru, velikost tumoru a přítomnost regionálních metastáz. Povrchově rostoucí nádory jsou vhodnější pro radioterapii, zatímco infiltrativní spíše pro chirurgické odstranění. Chirurgická léčba je také vhodnější metodou u diferencovaných karcinomů, protože mají nižší radiosenzitivitu. Inoperabilní tumory se primárně léčí chemoterapií nebo radioterapií, případně chemoradioterapií (Klozar, 2002).

2.6.2 Zevní radioterapie

Radioterapie je významnou součástí léčby nádorů dutiny ústní. Nejnovější technologie umožňují přesné podání dávky do cílového objemu tkáně. K plánování se využívá CT, magnetická rezonance nebo pozitronová emisní tomografie (PET), s jejich pomocí lze určit přesnější definici gross tumor volume (GTV - makroskopický objem nádoru). Radioterapie s modulovanou intenzitou, protonová terapie a stereotaktické ozáření umožňují vyšší konformitu ozáření, radioterapie řízená obrazem umí odstranit nepřesnosti nastavení. Cílem je dodání potřebné dávky ionizujícího záření do přesně definovaných cílových objemů a maximální šetření zdravých tkání a rizikových orgánů. Důležitá je co nejdokonalejší fixace, která umožní vždy stejnou polohu pacienta. Většinou se k fixaci používá maska z termoplastického materiálu.

U časných karcinomů je radioterapie účinnou alternativou chirurgického výkonu. V pooperační aplikaci se používá u lokálně a regionálně pokročilých karcinomů (Vošmik, 2014).

2.6.2.1 Plánování radioterapie

U standardního plánovacího CT se mohou lišit rozdíly v zakreslení GTV mezi jednotlivými lékaři. Pro zlepšení viditelnosti primárního nádoru a postižených uzlin se pacientovi podává kontrastní látka. Pro přesnější definici se využívá PET a magnetická rezonance, nové plánovací systémy jsou vybaveny softwarem pro fúzi obrazů MR či PET s daty z plánovacího CT (Vošmik, 2014).

2.6.2.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

Radioterapie s modulovanou intenzitou je pokročilou formou konformní radioterapie, využívá trojrozměrné plánování dávkové distribuce. *„Klasickou IMRT technikou je modulace svazku ze statických směrů. Nehomogenní intenzita v rámci jednoho pole je způsobena průběžným přeskupováním lamel mnoholistového kolimátoru v průběhu ozařování pole.“* (Vošmik, 2014 str. 4) Step and shoot technika je jednou ze starších technik IMRT, při které byla aplikace dávky vždy přerušena při přeskupování lamel. Modulace pohybového svazku je novější metodou, jde o kombinace klasické IMRT a pohybové terapie, hlavice urychlovače se otáčí kolem ležícího pacienta v průběhu radioterapie. Svazek je současně ovlivňován pohybem lamel kolimátoru, rychlostí rotace a dávkovým příkonem.

V první fázi je celá oblast ozařována technikou dvou protilehlých bočních polí do dávky 40-44 Gy. Ve druhé fázi jsou boční pole stažena před míchu, aby nedošlo k překročení dávky na míchu (45-50 Gy) (Vošmik, 2014).

IMRT umožňuje přesné ozáření cílového objemu a současné šetření rizikových orgánů, jako je krční mícha, mozkový kmen, oční nervy a chiasma opticum, oční čočky, sítnice oka. Je možné provést ozáření celého cílového objemu najednou, to umožňuje šetřit velké slinné žlázy zejména tam, kde je indikováno oboustranné ozáření krčních uzlin.

Simultánní integrovaný boost umožňuje navýšení jednotlivé celkové dávky v oblasti s nejvyšším rizikem recidivy. Využitím SIB v kombinaci s IMRT se prokázala větší schopnost šetření zdravých tkání a vyšší konformita (Vošmik, 2014).

2.6.2.3 Radioterapie řízená obrazem (IGRT)

„Pod pojmem radioterapie řízená obrazem rozumíme využití moderních zobrazovacích zařízení napojených na ozařovače, umožňující vyhodnocení polohy isocentra na základě kilovoltážních snímků, případně trojrozměrného zobrazení pomocí CT, před ozáření příslušné frakce.“ (Vošmik, 2014 str. 7) V oblasti dutiny ústní je riziko pohybů v rámci polykacího reflexu. Možné jsou pohyby jazyka, ty lze snížit pomocí depresoru (pomůcka vložená do úst, která omezí pohyb jazyka). Největší nepřesnosti vznikají při samotném nastavení.

Nové lineární urychlovače jsou vybaveny kilovoltážním zdrojem a plošným detektorem. Před ozáření lze provést dva snímky a na základě porovnání polohy kostěných struktur a vstupního CT pacienta před frakcí dorovnat. Pomocí CT, které je provedeno konickým svazkem, lze nastavit izocentrum i podle jiných než kostěných struktur. Nastavování izocentra pomocí zobrazovacích technologií poskytuje vyšší přesnost při samotném záření (Vošmik, 2014).

2.6.2.4 Adaptivní radioterapie

Počítačová tomografie kónickým svazkem (cone-beam CT) může vyhodnotit aktuálně aplikovanou dávkovou distribuci. Jde o nový výpočet dávkové distribuce při použití plánu z výchozího plánu, pokud mezi frakcemi dojde k zásadním anatomickým změnám. Pokud není distribuce akceptovatelná, musí se připravit nový ozařovací plán. Dnes je vyhodnocení prováděno mezi frakcemi, kdy je dostatek času na plánování. Ve výzkumu je nyní plán, který by umožnil přepočítání plánu na základě aktuálních CT dat.

2.6.2.5 Stereotaktické ozáření

Principem stereotaktického ozáření je aplikace vysoké dávky v jedné případně několika frakcích do relativně malého ložiska. Ke stereotaktickému ozáření se využívá Leksellův gama nůž, Cyberknife, technicky lze provést ozáření i na klasickém lineárním urychlovači. Podmínkou je přesné zaměření nádoru a proto je nutná kvalitní fixace nebo systém, který detekuje v reálném čase jakýkoli pohyb. Indikací pro stereotaktické ozáření jsou benigní nádory, recidivy nádorů, nebo využití jako formu boostu na oblast primárního nádoru v kombinaci s konvenčně frakcionovaným zevním ozářením (Vošmik, 2014).

2.6.2.6 Protonová terapie

„Aplikace ozáření urychlenými protony díky fyzikálním výhodám Braggova peaku nabízí přesné ozáření cílového objemu při mnohem vyšším šetření okolních zdravých tkání a orgánů při srovnání s léčbou fotony.“ (Vošmik, 2014 str. 9)

Pro léčbu nádorů dutiny ústní pomocí protonové terapie je zatím málo známých dat, která by potvrdila lepší výsledek protonové terapie než terapie pomocí fotonů (Vošmik, 2014).

2.6.3 Brachyterapie

Brachyterapie je metoda léčby zářením, kdy se zdroje záření zavádějí přímo do nádoru (intersticiální brachyterapie) nebo do oblasti, která s nádorem sousedí, nebo je s ním úzce spojena. Ozařování probíhá v blízkosti nádoru, intenzita záření do okolních tkání rychle klesá a tím se šetří. Je nejkonformnější formou radioterapie. Umožňuje aplikovat účinnou dávku záření v kratším čase než při frakcionované zevní radioterapii, to snižuje efekt replifikace nádorových buněk. Indikací jsou málo objemné tumory. Nevýhodou je její invazivita, která často vyžaduje celkovou anestezii (Petera, 2012).

2.6.4 Systémová léčba

Chemoterapie se ve většině případů kombinuje s radioterapií. Kombinace těchto dvou léčebných metod zvyšuje terapeutický efekt a prodlužuje celkové přežití pacientů. Při použití chemoterapie a radioterapie se dosahuje nejvýraznějšího ústupu tumoru. Týdenní či čtyřtýdenní podávání cytostatik se kombinuje s ozářením každý všední den po dobu šesti až sedmi týdnů. Jako cytostatika se používají platinové deriváty nebo taxany. Další možností je tzv. indukční chemoterapie. Při indukční chemoterapii se aplikují dvě až tři série chemoterapie, po kterých se pacient přešetří a zváží se další postup léčby (Adam, 2012).

3 BRACHYTERAPIE

„Brachyterapie je technika radioterapie, při které je zdroj záření umístěn v těsné blízkosti nebo přímo v kontaktu s nádorem.“ (Kubecová, 2011 str. 28) Je to konformní technika radioterapie. V místě aplikace dosahuje vysokých dávek záření s prudkým poklesem do okolí (intenzita záření klesá se čtvercem vzdálenosti). Díky šetření okolních tkání lze aplikovat vyšší dávku v kratším čase.

Jako primární radikální léčba je indikovaná pro malé, dobře přístupné ohraničené nádory (např. časná stádia karcinomu rtu, jazyka, tváře, prostaty, apod.). Často se používá v kombinaci se zevní radioterapií (např. gynekologické malignity). Jako paliativní léčbu ji lze použít pro zmírnění stenozujících obtíží (nádory jícnu, bronchů) nebo u krvácejících tumorů. Lze ji využít i u opakovaného ozáření (Hynková, 2012).

3.1 Historie brachyterapie

Tři roky po objevení paprsku X, tedy v roce 1898, byl izolován radioaktivní prvek ^{226}Ra . Prvek izolovali manželé Curieovi. ^{226}Ra se stal na dlouhá léta nejpoužívanějším prvkem v brachyradioterapii. Mezi nevýhody radia patřila možnost úniku ^{222}Rn , problém s uskladněním vyzářených zdrojů ($T_{1/2} = 1626$ let) a vysoká cena. Později se začaly uplatňovat umělé radioizotopy ^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{198}Au , ^{125}I . S tím se rozvíjely i různé druhy aplikací. Dávkový příkon zářičů byl nízký kolem 0,5 Gy/hod. Nejprve se radioizotopy zaváděly ručně, což bylo spojeno s vysokou expozicí personálu. Metoda afterloadingu byla vynalezena v roce 1960 Haschkem, nejprve byly zavedeny duté neaktivní aplikátory, dodatečně se do nich manuálně zasouvaly aktivní zdroje. Jednalo se o tzv. manuální afterloading, který byl spojen se širokým využitím brachyterapie. V 80. letech se do klinické praxe dostal automatický afterloading (Petera, 2012). „Inzerci zdrojů záření do předem zavedených aplikátorů provádí dálkově řízený přístroj, takže expozice personálu prakticky odpadá. Automatický afterloading umožnil využití zdrojů o vysoké aktivitě (HDR, high dose rate). V současné době se k brachyterapii užívají téměř výhradně automatické afterloadingové přístroje.“ (Petera, 2012 str. 253)

3.2 Druhy zářičů

Radionuklidových zdrojů se v nádorové i nenádorové léčbě používá jen několik, mohou být přirozené nebo umělé a používají se v podobě otevřených nebo uzavřených zářičů. Využití konkrétního zdroje je závislé na jeho fyzikálních vlastnostech (aktivitě, poločasu rozpadu, energii a druhu záření) a jeho bezpečnosti (Hynková, 2012).

3.2.1 Otevřené zářiče

„Otevřený zářič je takový, který nevyhovuje klasifikaci uzavřeného zářiče. Není zapouzdřen. Za otevřený zářič je považován i uzavřený zářič, který nevyhovuje podle vyhlášky zkouškám těsnosti a neporušitelnosti obalu.“ (Binarová, 2012 str. 137)

Aplikace metabolickou cestou - využívá se afinita radioizotopu k určité tkáni. Například ^{131}I je samovolně vychytáván ve štítné žláze. Toho se využívá nejen v terapii zhoubného nádoru štítné žlázy, ale i v diagnostice.

Mikromechanická aplikace - radioizotop se zavádí přímo do příslušné dutiny. Používá se pouze intraserózní aplikace, kdy se ^{198}Au nebo ^{90}Y zavádí do příslušné dutiny při rozsevu nádoru (Binarová, 2012).

3.2.2 Uzavřené zářiče

„Uzavřený zářič je charakterizován svým zapouzdřením, kdy nedochází k samovolnému úniku látky mimo vlastní obal zářiče. Uzavřené zářiče se využívají zejména pro afterloadingovou metodu.“ (Binarová, 2012 str. 137)

3.3 Zdroje pro brachyterapii

Po dlouhou dobu se pro záření v brachyterapii využívalo ^{226}Ra . V dnešní době se nejčastěji používá ^{192}Ir . Iridium se využívá jak pro afterloading, tak je dostupné i ve formě zrn. Nejčastěji používané zdroje v brachyterapii shrnuje tabulka č. 5.

Tabulka 5. Nejčastěji používané zdroje záření v brachyterapii

Radioizotop	T1/2	Energie (MeV)	PPV mm Pb
Cesium ^{137}Cs	30 let	0,662	6,5
Iridium ^{192}Ir	73,8 dne	0,397	6
Kobalt ^{60}Co	5,26 let	1,25	11
Jód ^{125}I	59,6 dní	0,028	0,025
Palladium ^{103}Pd	17 dní	0,020	0,013
Zlato ^{198}Au	2,7 dní	0,412	6
Fosfor ^{32}P	14,3 dne	1,71 max	-
Stroncium- Ytrium ^{90}Sr - ^{90}Y	28,9 dní	2,04 max	-

(Hynková, 2012)

3.4 Afterloading

„Z anglického překladu dodatečné zatížení, zavedení.“ (Binarová, 2012 str. 141) Do cílové oblasti se nejprve zavede vodič, který se přesně nastaví. Do vodiče se následně zavede samostatný zářič. Rozlišuje se manuální a automatický afterloading. K výhodám afterloadingu patří snížení expozice pro zdravotnický personál, lepší a přesnější zavedení vodičů, možnost využití HDR zdroje, možnost korekce aplikátorů před zavedením zdroje. (Binarová, 2012)

3.4.1 Manuální afterloading

„Zářič je umístěn v hadičce, je zajištěn proti vypadnutí a posunutí. Následně se manuálně zavádí do dutého aplikátoru a pozice se fixuje.“ (Binarová, 2012 str. 141)

3.4.2 Automatický afterloading

„Automatický afterloading obsahuje zásobní kontejner, který vytváří stínění pro zdroj záření. Zdroje vybrány pro aplikaci jsou vyjmuty ze zásobního kontejneru do pracovní polohy v aplikátoru, který se po skončení expozice vrací automaticky zpět do stínícího boxu.“ (Binarová, 2012 str. 141) Nejprve se do vodičů vsunuje maketa zdroje, tím se zjišťuje funkčnost a pozice zářiče před ozáření. Zářič se z kontejneru vysune až poté, co maketa projde vodičem. „Modelové rozložení dávky je založeno na rozdílném časovém intervalu, po který zdroj záření setrvává v určité pozici. Vzdálenost mezi jednotlivými pozicemi lze nastavit.“ (Binarová, 2012 str. 141)

3.5 Rozdělení dle dávkového příkonu

Přístroje se dělí podle dávkového příkonu, který ovlivňuje způsob aplikace a radiobiologické předpoklady aplikace. Afterloadingové přístroje dělíme na dva typy LDR (low dose rate) a HDR (high dose rate). LDR přístroje jsou vyznačovány nízkým dávkovým příkonem v rozmezí 0,4-2,0 Gy/hod. HDR přístroje naopak vysokým dávkovým příkonem, a to větší než 12 Gy/hod. Konstrukčně se oba systémy zásadně neliší (Petera, 2012).

3.5.1 LDR přístroje (low dose rate)

Nejčastěji využívají zdrojů ve tvaru kuliček, ty obsahují ^{137}Cs . Mezi aktivní zdroje jsou vřazeny i neaktivní kuličky, to umožňuje optimálně modelovat rozložení dávky záření. Délka aplikace je obvykle 24 až 68 hodin. Během aplikace je pacient umístěn v odstíněné místnosti. Při vstupu ošetřujícího personálu se ozařování přerušuje (Petera, 2012).

3.5.2 HDR přístroje (high dose rate)

Jako zdroj záření se využívá výhradně ^{192}Ir o vysoké aktivitě 370 GBq. „Modelování rozložení dávky se děje tak, že zdroj setrvává vždy určitou dobu v jednotlivých pozicích

aplikátoru (stepping source).“ (Petera, 2012 str. 253) Vzdálenost mezi jednotlivými pozicemi je možné nastavit, většinou se pohybuje v rozmezí 3 - 5 mm. Ozařovací plán určuje dobu setrvání zdroje v určité poloze. Stejně pak zdroj cestuje do všech zapojených aplikátorů. Kvůli vysoké aktivitě zářiče musí být přístroj umístěn v ozařovně. Aplikace trvá v řádech minut a několikrát se opakuje. Zdroj záření je potřeba 3-4 krát do roka obměnit, poločas rozpadu ^{192}Ir je 74 dní (Petera, 2012).

3.5.3 PDR přístroje (pulsed dose rate)

„Využívají výhod jediného zdroje záření při radiobiologicky příznivějším nízkém dávkovém příkonu. Aktivita zdroje se pohybuje kolem 37 GBq a zdroj je každou hodinu zasouván do aplikátorů přibližně na 10 - 30 minut. Výsledný dávkový příkon je tedy podobný jako u LDR , stejně jako celková doba ozáření.“ (Petera, 2012 str. 253)

3.5.4 MDR přístroje (medium dose rate)

Dávkový příkon se pohybuje od 2-12 Gy/hod. Většinou se jedná o původní HDR zdroje, kterým vlivem poločasu rozpadu klesla energie záření (Hynková, 2012).

3.6 Lokalizace zdroje v brachyterapii

„Lokalizace zdrojů je jeden z prvořadých kroků v intrakavitární a intersticiální brachyterapii. Lokalizace je nezbytná pro určení geometrie aplikace a pro potvrzení, zda je aplikace v souladu s pravidly použitého brachyterapeutického systému.“ (Petera, 1998 str. 12)
Lokalizace zdroje se provádí třemi způsoby, a to přímým měřením, konvenčními RTG snímky a pomocí CT.

3.6.1 Přímé měření

Používá se u povrchových lézí, které jsou léčené aplikací záření v jedné rovině. Přímé měření se doplňuje fotografií nebo RTG snímkem, kvůli dokumentaci (Petera, 1998).

3.6.2 Konvenční rentgenové snímky

Prostorovou rekonstrukci umožňují ortogonální snímky (snímky ve dvou na sebe kolmých rovinách). U většího množství radioaktivních linií je identifikace jednotlivých zdrojů obtížná. Jinou metodou může být technika shiftu (dvou snímků zhotovených ze známého úhlu).
„Počítačové plánovací systémy pro brachyterapii umožňují přesnou prostorovou rekonstrukci aplikace z ortogonálních snímků i ze snímků provedených shift technikou.“
(Petera, 1998 str. 13)

3.6.3 Computerová tomografie

Je nejpresnější metodou lokalizace zdrojů.

3.7 Druhy aplikací v brachyterapii

3.7.1 Permanentní aplikace

Jedná se o trvalé zavedení radioizotopu, používají se zářiče s krátkým poločasem rozpadu. Po vyzáření se neodstraňují. Do nádoru jsou zavedeny dvě ocelové jehly, poté se zkontroluje jejich umístění, a následně se aplikují radioaktivní zrna s pomocí speciálního injektoru. Jako radioizotopy se používají zlatá zrna nebo ^{125}I . Těto techniky se využívá u nádorů močového měchýře, prostaty, bazaliomů vnitřního očního koutku, nádorů mozku (Binarová, 2012).

3.7.2 Povrchová aplikace, muláž

„Princip spočívá ve vytvoření nosiče o příslušné tloušťce a velikosti, který kopíruje povrch postižené oblasti. Na tento nosič se upevňují zdroje, v případě afterloadingu se upevní plastové trubičky, do kterých následně zajíždějí zdroje. Muláž se používá pro povrchové kožní tumory.“ (Binarová, 2012 str. 148)

3.7.3 Intrakavitární aplikace

Zdroj záření se zavádí do tělních dutin. Nejčastěji se využívá u karcinomu děložního čípku, či děložního hrdla, méně často pak při léčbě karcinomu plic a žlučových cest.

3.7.4 Intersticiální aplikace

Zdroj záření se zavede přímo do nádoru, přesněji do jeho lůžka. Aplikátory mohou být zavedeny při operačním výkonu, nebo bez něj přímo do nádoru. Aplikátory jsou buď plastické trubičky, nebo kovové jehly (Binarová, 2012).

3.7.4.1 Indikace

Nejčastějšími indikacemi jsou karcinom prostaty a prsu, kde se provádí kombinace brachyterapie s operací a zevní radioterapií, k navýšení dávky záření na oblast lůžka tumoru (Kubecová, 2011).

3.7.4.2 Druhy aplikace intersticiální brachyterapie

3.7.4.2.1 Technika radiových jehel

Dnes se již neprovádí. Jehly měly délku 10-16 mm, průměr 1,5-2 mm. Obsah radia byl 1,2 a 3-5 mg. Jedna strana jehly byla opatřena hrotem a na druhé straně byla jehla zaoblena (Petera, 1998).

3.7.4.2.2 Guide gutter technika (technika žlábkových vodičů)

„Používá se v kombinaci s Ir hair piny a single piny pro manuální afterloading. Kovové duté zavaděče jsou umístěny paralelně v určitých vzdálenostech od cílového objemu. Po kontrole geometrie aplikace jsou do dutých ramen zavedeny hair piny, nebo single piny, na příčném raménku hair pinů či do ouška single pinů je navlečen chirurgický steh, vodič je vytažen a zářič fixován stehem.“ (Petera, 1998 str. 27) Nejčastěji se používají u karcinomu pohyblivé části jazyka.

3.7.4.2.3 Technika dutých ocelových jehel

Ocelové jehly jsou duté a mají vnitřní průměr 1,6 mm. Délka se pohybuje mezi 6 -14 cm. Používají se tam, kde je potřeba zajistit dokonalou rovnoběžnost zářičů. Většinou se používají v kombinaci se šablonou opatřenou otvory, zaručují dokonalou geometrii aplikace. Této techniky se užívá u karcinomu prostat, karcinomu čípku děložního a dalších (Petera, 1998).

3.7.4.2.4 Plastické trubičky

Nejvíce používaná metoda v intersticiální brachyterapii, jsou použitelné jak pro manuální, tak automatický afterloading. Do cílového objemu se nejprve zavedou duté jehly, jehlou se provlékne silikonové vlákno. Trubičku lze zavést dvěma způsoby (Petera, 1998).

1/ pushing technika: trubička je navlečena na silikonové vlákno tak, aby se dotýkala konce jehly, tlakem plastické trubičky se vytlačí jehla a je nahrazena trubičkou.

2/ pulling technika: trubička se peanem připevní k silikonovému vláknu, jehla se odstraní a tahem za silikonové vlákno se tkání protáhne trubička.“ (Petera, 1998 str. 28)

Pro určení pozice a délky zdroje se do trubičky vloží menší trubička s maketou zdroje, poté se provedou snímky a výpočet. Až poté se zavede skutečný zdroj. Trubičky se ztenčeným koncem mohou sloužit místo silikonového vlákna, používají se pro afterloadingové přístroje, konce trubiček se připevňují k afterloadingovému přístroji. Této techniky se využívá například u karcinomu rtu nebo bukální sliznice (Petera, 1998).

3.7.4.2.5 Technika podkožních jehel

Využívá se u malých povrchových lézí. Podle zvolené geometrie jsou do cílového objemu zavedeny podkožní jehly. Po kontrole polohy se zavádí Ir zdroj.

3.7.4.2.6 Technika chirurgického hedvábí

Do upraveného chirurgického pleteného vlákna je vložen Ir drátek. Cílový objem je přímo prošit. Využívá se pro těžko přístupné nádory, jako je např. nádor očního koutku (Petera, 1998).

4 INTERSTICIÁLNÍ BRACHYTERAPIE NÁDORŮ DUTINY ÚSTNÍ

Jako samostatná léčebná metoda se brachyterapie využívá u časných nádorů, event. po chirurgické excizi. Výhodou je lepší kosmetický a funkční efekt. U rozsáhlejších tumorů se používá pro navýšení dávky po zevní radioterapii, využívá se při léčbě recidiv v již ozářeném terénu, proti zevní radioterapii zlepšuje kontrolu nádoru a nevyvíjí se postradiační xerostomie.

Plastické trubičky se zavádějí pomocí dutých ocelových jehel. Po protažení tenké části plastické trubičky se odstraní jehla, trubička je protažena tkání a zafixována plastickými kroužky. Technika plastických trubiček se používá při brachyterapii nádorů rtů, jazyka a spodiny ústní (Peters, 2012).

4.1 Plánování brachyterapie

Nejprve se musí určit uspořádání aplikátorů. Velikost, uložení nádoru a blízkost kritických orgánů jsou důležitým parametrem. Rozložení dávky musí být homogenní, proto je nutné stanovit počet aplikátorů, jejich vzájemnou pozici a vzdálenost mezi nimi. Zavedení aplikátorů se většinou provádí v celkové anestezii. Po zavedení aplikátoru se určí jejich poloha. Prostorové uložení aplikátorů se zjišťuje pomocí několika metod zhotovením RTG snímků (dvě šikmé projekce přední a boční), CT řezů, zhotovení MR (jen v některých případech). Vyznačí se cílový objem, pozice zářiče v aplikátorech, body pro definování dávky záření a referenční body ke stanovení dávky v kritických orgánech. Pomocí plánovacího systému se provede rekonstrukce polohy uvedených bodů v prostoru. Předepíše se požadovaná dávka a stanoví se limity pro expozici kritických orgánů. Poté se vypočte distribuce dávky a její optimalizaci (Peters, 2012).

4.2 Rozdíl mezi LDR a HDR brachyterapií

Většina dosavadních klinických zkušeností se týká LDR brachyterapie. V roce 1961 byla vyvinuta brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem, jako zdroj záření se používal ^{60}Co . Roku 1964 byl vyroben první afterloadingový HDR přístroj, který byl určen k léčbě mozkových nádorů. Jako zdroj se využívalo ^{192}Ir o aktivitě 3700 GBq. Hlavním důvodem zavádění automatických HDR afterloadingových přístrojů do klinické praxe je krátká doba ozáření (Peters, 2012). „*Krátká doba ozáření snižuje riziko některých komplikací, jako tromboembolie a zvyšuje komfort pacienta. Na druhou stranu je nutné rozdělit celkovou dávku do jednotlivých frakcí.*“ (Peters, 2012 str. 253) Z radiobiologického hlediska jsou zásadní rozdíly mezi LDR a HDR brachyterapií. „*Během LDR brachyterapie probíhá buněčná reparační a proliferace během ozáření, křivka buněčného přežití má exponenciální*

charakter, je nižší závislost na oxygenaci, lze sčítat dávky z LDR brachyterapie a normofrakcionované zevní radioterapie.“ (Petera, 2012 str. 253) Zatímco při HDR brachyterapii probíhá reparace, repopulace a reoxygenace mezi frakcemi. Biologický efekt záření je relativně vyšší na pozdě reagující tkáň než na nádor, proto je nutné ozáření frakcionovat, to umožní reparaci zdravých tkání mezi jednotlivými frakcemi. Biologická dávka s rostoucí vzdáleností od zdroje klesá strměji než u LDR, nelze tedy sčítat dávky z HDR a zevní radioterapie.

„Při přechodu z LDR na HDR brachyterapii se k stanovení HDR režimu (tj. počtu frakcí a celkové dávky) umožňujícího dosažení srovnatelné kontroly tumoru a rizika pozdních nežádoucích efektů, jako má odzkoušený LDR režim, používá radiobiologický lineárně kvadratický model (LQ). Při zvětšování počtu frakcí HDR brachyterapie a snižování dávky na jednotlivou frakci se biologické dávky na zdravé tkáni blíží LDR režimu při stejné kontrole tumoru.“ (Petera, 2012 str. 254)

4.3 Brachyterapeutická léčba nádorů dutiny ústní

Nádory dutiny ústní se podle lokality liší rozdílným chováním a léčebnými postupy. K nádorům této oblasti se přiřazují i karcinomy červeně rtu. V samotné dutině ústní pak rozlišujeme sliznici horního a dolního rtu, sliznice tváří, retromolární oblast, horní a dolní bukoalveolární sulkus, horní a dolní alveoly, dásně, tvrdé patro a jazyk, spodina jazyka a spodina dutiny ústní (Šlampa, 2007).

4.3.1 Nádory rtů

Při léčbě časných stádií je možné využít chirurgickou léčbu a radikální radioterapii (včetně brachyterapie). Karcinom rtu výjimečně metastazuje do spádových lymfatických uzlin, proto se většinou neindikuje elektivní radiace uzlin či elektivní krční disekce. Primární radioterapii lze aplikovat formou brachyterapie nebo zevního ozáření, či kombinací obou metod. Léčebný postup je však vždy závislý na rozsahu postižení, uložení nádoru a prognostických faktorech (Šlampa, 2007).

Brachyterapií lze vyléčit 90 % nádorů rtu, cílovým objemem pro ozáření je nádor o velikosti 5 - 10 mm. Při LDR terapii se dávka pohybuje 60 - 75 Gy za jeden týden. Studie GEC-ESTRO LipCA, která probíhala v roce 1993, zahrnovala 2794 pacientů, ti byli sledováni po dobu 15 let. Desetileté přežití bez recidivy bylo u 91 % u T1 nádorů, 89 % u T2 a 78 % u T3 (Gerbaulet, 2002). Guinotova studie, která byla publikována v roce 2003, používala HDR brachyterapii s dávkami 40,5 - 45 Gy v 8-10 frakcích. V této studii vykazovala tříletá lokální

kontrola 95% pro nádory T1 - T2 a 74 % pro T4 nádory. Obě studie vykazovaly stejné vedlejší účinky, nejčastěji postradiační akutní mukositu (Petera, 2012).

4.3.2 Nádory spodiny ústní

U časných stádií jsou možností léčby chirurgická resekce a radikální radioterapie. U operabilních nádorů se preferuje chirurgická léčba, součástí chirurgické léčby je i modifikovaná radikální krční disekce. U 40 % nádorů spodiny ústní se objevuje postižení spádových lymfatických uzlin, primární spádovou lymfatickou oblastí jsou submandibulární uzliny.

Primární radioterapie umožňuje využití intersticiální brachyterapie buď samostatně, nebo v kombinaci se zevním ozářením. Využití kombinované radioterapie se doporučuje, pokud nebyly lymfatické uzliny zajištěny elektivní disekcí. Pooperační radioterapie se indikuje u lokálně pokročilých nádorů nebo vícečetných uzlinových metastáz. Neoperované pokročilé nádory jsou léčeny konkomitantní radiochemoterapií nebo radioterapií s alternativním frakcionačním režimem (Šlampa, 2007).

Pro léčbu brachyterapií jsou indikovány nádory o velikosti kolem 3 cm, nádory větší než 3 cm jsou léčeny brachyterapií v kombinaci se zevním ozářením. Podmínkou je vzdálenost nádoru větší než 5 mm od mandibuly, při ozařování nádorů blíže než 5 mm od mandibuly hrozí osteoradionekróza, proto má v těchto případech přednost chirurgická léčba případně doplněná pooperační zevní radioterapií (Petera, 2012). Studie s LDR brachyterapií vykazují u T1 nádorů kontrolu 90-95 % a 70-79 % kontrolu u T2 nádorů. Výsledky studie s HDR brachyterapií jsou srovnatelné s výsledky ze studie s LDR (Inoue, 1998).

4.3.3 Nádory sliznice tváře

Časná T1 a T2 stádia nádorů se stejně dobře léčí jak radioterapií, tak chirurgickou léčbou. Malé nádory se léčí excizí, větší povrchové nádory dosahující ústního koutku se ozařují. Do hloubky prorůstající nádory se resekují. Jako primární ozáření lze využít intersticiální brachyterapii, intraorální tubus, ozáření elektrony, ozáření zevní radioterapií (většinou se používá technika záření dvou polí). Samotné ozáření se provádí především u primárního tumoru nebo jeho lůžka. Lokálně pokročilé nádory většinou vyžadují chirurgickou léčbu s krční disekcí a pooperační radioterapií. U neoperabilních nádorů volíme léčbu konkomitantní radiochemoterapií. Nádory sliznice tváře se šíří do lymfatické tkáně asi v 9-31 % případů v závislosti na velikosti a histopatologických vlastnostech (Šlampa, 2007).

K léčbě brachyterapií jsou indikovány nádory do velikosti 4 cm. U T2 nádorů je potřeba kombinovat brachyterapii se zevním ozářením. Kontroly nádoru se dosahuje v 74-80 % případů T1 nádorů a u T2 nádorů v 52-65 % případů (Gerbaulet, 1985).

4.3.4 Nádory předních dvou třetin jazyka

T1 stádia se léčí chirurgicky i radioterapií. Chirurgická léčba se využívá jen u malého ložiska nádoru. U nádorů jazyka je vysoké riziko postižení krčních uzlin ve 40-70 % případů, proto už u T2 nádorů se indikuje disekce krčních uzlin, případně pooperační radioterapie. Nejčastěji poškozené jsou jugulodigastrické, submandibulární, submentální a střední a dolní jugulární uzliny. Nejčastěji se při léčbě karcinomu jazyka uplatňuje kombinace brachyterapie a zevní radioterapie. Brachyterapie se používá jako boost na primární tumor, u zevní radioterapie se pak ozařuje i spádová lymfatická oblast (Šlampa, 2007).

Nádory pohyblivé části jazyka jsou nejčastější indikací k brachyterapii v ORL oblasti. Jako samostatná léčebná metoda se používá u nádorů do velikosti 3 cm. Nádorová kontrola je větší u samostatné brachyterapie, než v kombinaci brachyterapie a zevního ozáření. Ta se používá v případech, kdy je nádor větší než tři centimetry, nebo je postižena spádová lymfatická oblast. Disekce krčních uzlin by se měla provádět u nádorů s invazí větší než 5 mm, kde je vysoké riziko krčních metastáz. Lepší nádorovou kontrolu lze vysvětlit kratší celkovou dobu ozáření, která minimalizuje replikaci kmenových nádorových buněk. Výhodou brachyterapie je zachování artikulace a polykacího aktu, absence xerostomie. Období po ozáření je provázeno mukosítidou druhého stupně, ta se hojí do dvou měsíců po ukončení ozáření. U 10-20 % pacientů se objevuje pozdní postradiační vřed, většinou se zhojí po konzervativní léčbě. Při kombinované radioterapii je vyšší riziko postradiační osteoradionekrózy mandibuly, riziko lze snížit důsledným stíněním v oblasti alveolárního výběžku (Petera, 2012). LDR brachyterapie dosahuje kontroly u T1 nádorů v 70-80 % a u T2 nádorů v 50-80 %. Výsledky studií LDR a HDR brachyterapie jsou srovnatelné (Guinot, 2010).

4.3.5 Nádory dásní

Nádory dásní často prorůstají do kosti. Šíření do lymfatické tkáně je menší v případě nádoru dolní dásně 13-24 %, horní dásně je to 15-52 %, u T4 stádií nádoru je to až 70 %. Nejčastějším léčebným postupem je radikální chirurgie, dle rozsahu postižení a histopatologického nálezu se provádí s elektivní nebo kurativní krční disekcí. Zevní radioterapie se používá u povrchových nádorů, při prorůstání nádoru do kosti je radioterapie

méně úspěšná ve srovnání s chirurgickou léčbou. Pokročilé nádory se řeší kombinací chirurgického výkonu a následné pooperační radioterapie. Neoperabilní nádory se léčí konkomitantní chemoradioterapií nebo radioterapií s upraveným frakcionačním režimem. Brachyterapie se v léčbě nádorů dásní nepoužívá (Šlampa, 2007).

4.3.6 Nádory retromolární oblasti

Karcinom retromolární oblasti velmi často prorůstá do předního patrového oblouku. Incidence do lymfatických uzlin se v době diagnózy nádoru objevuje ve 30 % případů. Časná stádia se léčí radikálním chirurgickým výkonem nebo radikální radioterapií. Zevní radioterapie se může provést bočným kombinovaným svazkem (elektronové a fotonové pole), nebo dvěma protilehlými bočnými poli s váhovým přetížením (2:1 na postižené straně). U pokročilých nádorů se používá konkomitantní chemoradioterapie nebo radioterapie s upraveným frakcionačním režimem. Při prorůstání nádoru do kosti se preferuje radikální chirurgický výkon s následnou pooperační radioterapií. Brachyterapie není vhodnou metodou k léčbě karcinomu retromolární oblasti (Šlampa, 2007).

4.3.7 Nádory tvrdého patra

Spinocelulární nádory tvrdého patra jsou vzácné, častěji se vyskytují karcinomy z drobných slinných žláz ve sliznicích tvrdého patra. Nádor se šíří do lymfatických cest méně než v 10 % případů. „*Nádory tvrdého patra jsou obvykle řešeny chirurgickým přístupem. Radioterapie je indikovaná pooperačně v případě nejasných, těsných nebo pozitivních okrajů, perineurální invaze nebo přítomnosti uzlinových metastáz.*“ (Šlampa, 2007 str. 98) Většinou se používá technika dvou protilehlých bočných polí, v případě kurativní i pooperační radioterapie, při postižení krčních uzlin se používá technika postupného zmenšování polí. Ani zde není brachyterapie vhodnou léčebnou metodou (Šlampa, 2007).

5 POSOUZENÍ KVALITY ŽIVOTA

Léčba rakoviny pokaždé zahrnuje riziko bolesti a oblastní dysfunkce, která může ovlivnit i některé základní životní úkony jako řeč, žvýkání, polykání, sociální interakce, dokonce i dýchání. Kvalita života u pacientů s nádorem dutiny ústní se posuzuje pomocí dvou dotazníků, a to dotazníku kvality života a ORL dotazníku. Tyto dotazníky sestavila European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Yoshimura, 2009).

5.1 Kvalita života

Dnešní ošetrovatelská péče je spojená s filosofií holismu. Zahrnuje péči o člověka a jeho bio-psycho-sociální a spirituální stránku, přistupuje k pacientovi jako k celku. To znamená, že se nesnaží pacienta jen vyléčit, ale dbá se i na jeho celkový stav (Olišarová, 2012). Termín kvalita života se v medicíně a zdravotnictví objevuje v sedmdesátých letech dvacátého století. Od osmdesátých let je kvalita života zahrnována i jako součást klinických studií. Kvalita života se jako první začala sledovat u onkologicky nemocných pacientů. Dnes se sleduje kvalita života u pacientů, kteří trpí nejrůznějšími nemocemi, a také to, jaký má dopad na kvalitu života léčba. To znamená, že se sledují nejen klinické ukazatele, ale i údaje o psychickém a fyzickém stavu pacienta. (Hnilicová, 2005).

5.2 EORTC

Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny vznikla v roce 1968. EORTC je nezávislá nadnárodní organizace věnující se pomoci při klinických studiích a také pomoci s efektivním testováním nových léčebných postupů. Zahrnuje více než 3000 nemocnic a onkologických center ve více než 30 zemích. Cílem této organizace je minimalizovat prodlevy mezi laboratorními objevy a jejich terapeutickým přínosem pro pacienty. Mezi další cíle patří celkové zlepšení léčby rakoviny zaměřené především na zvýšení přežití, ale i kvalitu života pacientů (EORTC, 2016).

5.3 QLQ-C30

QLQ-C30 je dotazník vyvinutý EORTC a slouží k hodnocení kvality života onkologických pacientů. Tento dotazník je přeložen do 39 jazyků a používá se ve více než 3000 studiích po celém světě. Dotazník kvality života lze doplnit ještě dalšími specifickými dotazníky podle typu onemocnění. Jde například o specifikaci pro karcinom prsu, plic, hlavy a krku, jícnu, žaludku, děložního čípku, kolorektální karcinom, jaterní metastázy, mnohočetného myelomu a dalších. Podmínky pro použití dotazníků jsou závislé na tom, zda se využívají pro

akademické či obchodní účely. Pro akademické účely se nevyžaduje žádný poplatek za použití dotazníku, pro obchodní účely však ano (EORTC, 2016).

QLQ-C30 dotazník se skládá ze třiceti otázek rozdělených do tří kategorií. Dvě otázky hodnotí celkovou kvalitu života na stupnici od 1 (velmi špatná) až po 7 (vynikající). Dvacet osm otázek, které na škále od 1 (vůbec ne) do 4 (velmi) hodnotí kvalitu života v jednotlivých oblastech, a to funkčních a symptomatických. Symptomatická oblast zahrnuje únavu, zvracení, bolest, dušnost, nespavost, chuť k jídlu, zácpu, průjem, finanční deficit. Funkční oblast zase fyzické, rolové, emocionální, kognitivní a sociální funkce.

Možné skóre v každé kategorii je od 0 do 100. Vyšší skóre v kategoriích týkajících se celkového zdravotního stavu a funkce znamená vyšší kvalitu života a lepší výsledky. Naopak vyšší skóre v kategorii symptomů znamená horší průběh léčby, tedy nejlepším výsledkem v tomto oddílu je výsledek 0 (Yoshimura, 2009).

5.4 QLQ-H&N35

QLQ-H&N35 sestavený rovněž EORTC slouží jako specifikace k dotazníku hodnotícímu kvalitu života u pacientů s nádory hlavy a krku. Dotazník se skládá ze třiceti pěti otázek. Slouží k posouzení příznaků, vedlejších účinků léčby, tělesného obrazu a sociálních funkcí. Dotazník zahrnuje jedenáct oblastí po jedné otázce týkající se zubů, otevírání úst, sucha v ústech, lepkavých slin, kašle, pocitu nemoci, výživových doplňků, analgetik, nárůstu nebo úbytku váhy, sondy ke krmení. Dále zahrnuje sedm oblastí hodnotících bolest, smysly, sexualitu, řeč, sociální kontakt a sociální stravování. V hodnocení těchto dotazníků se používá rozhraní od 0 do 100 bodů. Čím větší skóre, tím závažnější jsou potíže, a tedy nižší naopak znamená lepší výsledky (Yoshimura, 2009).

II. VÝZKUMNÁ ČÁST

6 METODIKA VÝZKUMNÉ ČÁSTI

Ve výzkumné části jsou zpracovány a interpretovány informace získané dotazníkovým šetřením od respondentů.

6.1 Cíle práce

Cílem práce je zhodnocení kvality života pacientů léčených brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem pro karcinom dutiny ústní.

6.2 Testované hypotézy

Práce vycházela z hypotézy, že brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem je spojena jen s mírnými komplikacemi, které výrazně neovlivňují kvalitu života pacientů.

6.3 Popis souboru pacientů a metody

Cílovou skupinu respondentů tvořili pacienti s brachyterapeutickým implantátem v oblasti dutiny ústní. Výzkum se týká celkem 14 pacientů, kteří byli léčeni na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Všichni tito pacienti souhlasili se svou účastí na výzkumném šetření. Jejich charakteristiky ukazuje následující tabulka č. 6.

Tabulka 6. Charakteristika souboru pacientů

Lokalizace:	Jazyk: 13	Hloubka invaze	Medián 4mm (1-20)
	Spodina ústní: 1		
Pohlaví:	Muži: 6	Resekční okraje	R0 - 3x (<5mm)
	Ženy: 8		R1 - 9x
			R2 - 2x
Věk:	Medián 67 let (43-83)	Elektivní krční disekce	1x
Stádium:	T1N0 - 4x	Doba sledování v měsících	Medián 47 (16-134)
	T2N0 - 9x		
	T3N0 - 1x		
Grade:	G1 - 4x		
	G2 - 8x		
	G3 - 2x		

Léčba spočívala v excizi makroskopického tumoru a následnou brachyterapií v případě těsných, mikroskopicky pozitivních nebo makroskopicky pozitivních okrajů. Medián intervalu mezi operací a brachyterapií byl 6 týdnů (4 – 12). Brachyterapie byla prováděna v celkové anestezii technikou plastických trubiček. Cílový objem zahrnoval jizvu po excizi tumoru, eventuálně makroskopický tumor s lemem 1 cm. Předepsaná dávka byla 18 x 3 Gy aplikovaných během 9 pracovních dní. U jednoho pacienta s hlubokou invazí tumoru byla provedena elektivní krční disekce. Pacienti byli první 2 měsíce kontrolováni každých 14 dní, poté každé 3 měsíce po dobu 3 let a poté po 6 měsících. Součástí vyšetření byla anamnéza, klinické vyšetření, UZ krku a jedenkrát ročně RTG plic.

Data pro měření kvality života byla sbírána pomocí standardizovaných dotazníků EORTC QLQ-C30 verze 3.0 a EORTC QLQ-H&N35. Oba tyto dotazníky lze po registraci získat na oficiálních webových stránkách EORTC. Tyto dotazníky jsou pro akademické účely poskytovány zdarma. Oba jsou dostupné i v českém jazyce.

Pacienti obdrželi dotazník EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-H&N35 postupně v pořadí, jak přicházeli ke kontrolním vyšetřením. Žádný z těchto pacientů neměl recidivu nádorového onemocnění, postradiační vřed měkkých tkání nebo osteoradionekrózu.

Data získaná z dotazníků byla zaznamenána a zpracována v programu Microsoft Office Excel 2011. Odpovědi jsou hodnoceny v rozmezí od 0-100. Čím je větší skóre u celkového zdravotního stavu, tím je lepší kvalita života. U funkčních znaků znamená vyšší skóre lepší úroveň fungování. Naopak u škály příznaků znamená vysoké skóre velký problém s vedlejšími příznaky.

U všech škál je princip vyhodnocování stejný. Nejprve se spočítá hrubé skóre, poté se provede lineární transformace, tím se standardizuje hrubé skóre do rozmezí 0-100 bodů. Pro každou škálu byla vypočtena průměrná hodnota, směrodatná odchylka, medián hodnot, minimální a maximální hodnota.

7 VÝSLEDKY

Dotazník se skládal ze škál. Počet otázek se liší v jednotlivých škálách, některé tvoří i jediná otázka. Kvůli tomu se hrubé skóre (raw score) lineárně transformuje na rozpětí 0-100 bodů.

7.1 Výsledky dotazníku EORTC QLQ-C30

K transformaci se používají tyto vzorce:

Hrubé skóre (RS): $RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n)/n$, kde n je počet položek a I je hodnota dané položky.

Pro funkční škály: $Skóre = \left\{1 - \frac{RS-1}{range}\right\} * 100$

Pro symptomatické škály a celkový zdravotní stav: $Skóre = \{(RS - 1)/range\} * 100$

Range znamená rozpětí dané škály. Vyšší skóre u celkového zdravotního stavu udává lepší celkový zdravotní stav. Ve funkčních doménách také znamená lepší funkčnost. Naopak u symptomů značí vyšší skóre horší příznaky.

Tabulka 7. Zobrazení průměru, směrodatné odchylky, minima, mediánu a maxima škál a jejich položek dotazníku EORTC QLQ-C30

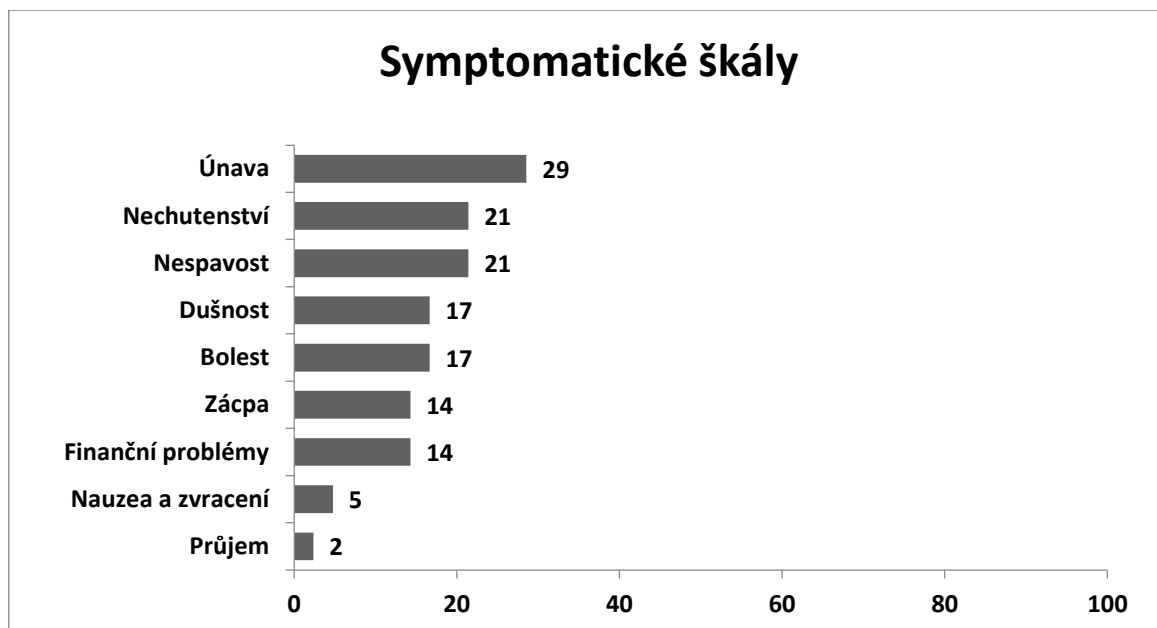
EORTC QLQ-C30					
	Průměr	SO	Minimum	Medián	Maximum
Celkový zdravotní stav	70	19	42	62	100
Funkční škály					
Fyzická funkčnost	80	22	33	87	100
Výkon a plnění rolí	86	19	50	100	100
Emoční funkčnost	83	19	33	83	100
Kognitivní funkčnost	80	28	17	92	100
Sociální fungování	74	26	33	83	100
Symptomatické škály					
Únava	29	24	0	28	67
Nauzea a zvracení	5	13	0	0	50
Bolest	17	26	0	8	100
Dušnost	17	21	0	0	67
Nespavost	21	27	0	0	67
Nechutenství	21	32	0	0	100
Zácpa	14	27	0	0	67
Průjem	2	9	0	0	33
Finanční problémy	14	24	0	0	67

Pruhový graf číslo jedna ukazuje výsledky Funkční škály a celkového zdravotního stavu. Vyšší hodnoty znamenají lepší kvalitu života. Celkový zdravotní stav dosahoval v průměru 70 bodů. Nejlépe byla pacienty hodnocena oblast výkonu a plnění rolí, její průměrná hodnota byla 86 bodů. Oblasti emoční funkčnost (83 bodů), fyzická funkčnost (80 bodů), kognitivní funkčnost (80 bodů). Nejvyšší míru obtíží uváděli pacienti v oblasti sociálního fungování (74 bodů).



Obrázek 2. Graf 1. Funkční škály a celkový zdravotní stav

Pruhový graf číslo dva Symptomatické škály. Znárodnuje průměrné hodnoty kvality života v symptomatologických škálách. Nejčastějším vyskytujícím symptomem je únava (v průměru 29 bodů). Stejnou průměrnou hodnotu pak má nespavost a nechutenství (v průměru 21 bodů), skoro stejných hodnot dosahuje dušnost (v průměru 17 bodů) a bolest (v průměru 17 bodů), stejných hodnot dosahují finanční problémy a zácpa (v průměru 14 bodů). Nejméně vyskytovanými problémy jsou nauzea a zvracení (průměr 5 bodů) a průjem (v průměru 2 body).



Obrázek 3. Graf 2. Symptomatické škály

7.2 Výsledky dotazníku EORTC QLQ-H&N35

Dotazník se skládá za 35 otázek a používá se jako doplňující dotazník k EORTC QLQ-C30. Skóre v jednotlivých symptomatologických škálách se vypočítá pomocí vzorců:

Hrubé skóre (RS): $RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$, kde n je počet položek a I je hodnota dané položky.

$$Skóre = \{(RS - 1) / range\} * 100$$

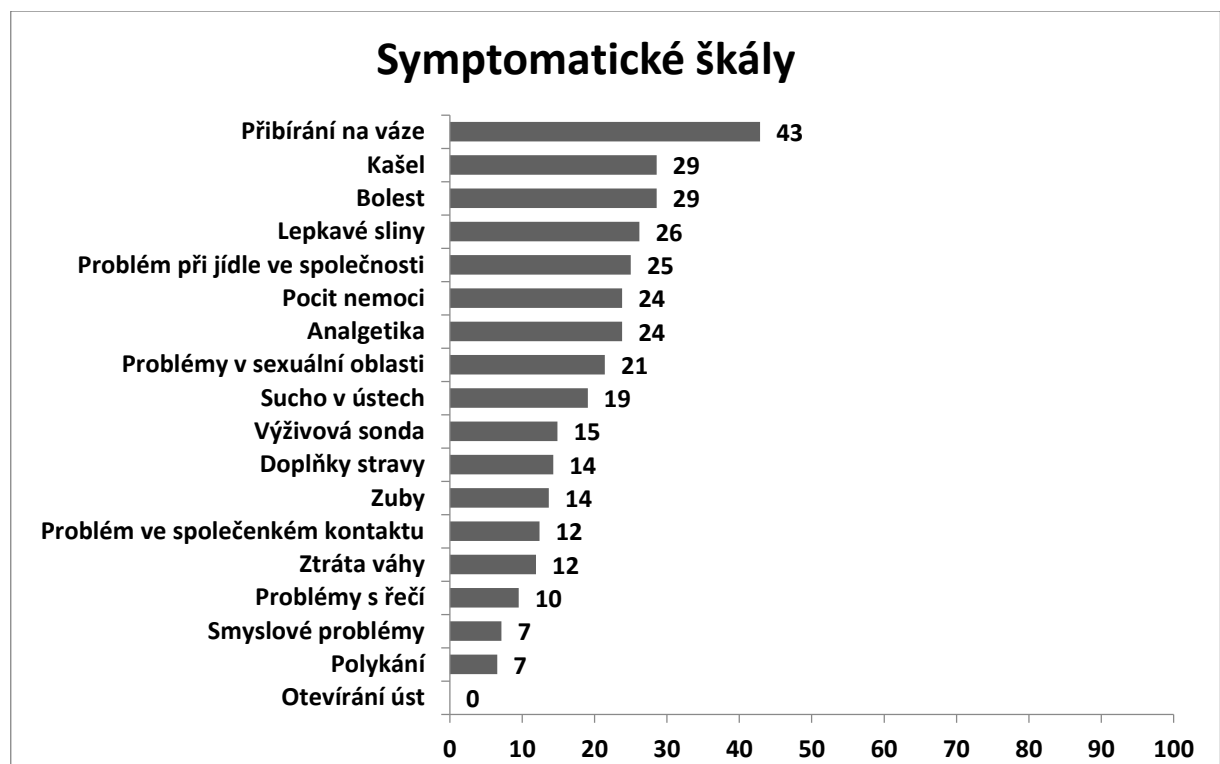
Range značí rozpětí dané škály. Čím je skóre vyšší, tím jsou symptomy závažnější.

Tabulka 8. Zobrazení průměru, směrodatné odchylky, minima, mediánu a maxima škál a jejich položek dotazníku EORTC QLQ-H&N35

EORTC QLQ-H&N35					
	Průměr	SO	Minimum	Medián	Maximum
Výživová sonda	15	20	0	8	75
Polykání	7	13	0	0	42
Smyslové problémy	7	15	0	0	50
Problémy s řečí	10	13	0	0	33
Problémy se zuby	14	17	0	12	67
Problém ve společenském kontaktu	12	15	0	7	53
Problém při jídle ve společnosti	25	34	0	8	100
Ztráta váhy	12	20	0	0	67
Bolest	29	35	0	17	100
Pocit nemoci	24	29	0	17	100
Analgetika	24	29	0	17	100

Lepké sliny	26	29	0	17	67
Sucho v ústech	19	24	0	0	67
Problémy v sexuální oblasti	21	41	0	0	100
Kašel	29	45	0	0	100
Otevírání úst	0	0	0	0	0
Doplňky stravy	14	35	0	0	100
Přibírání na váze	43	49	0	0	100

Pruhový graf číslo tři Symptomatické škály zobrazuje průměrné hodnoty bodového ohodnocení kvality života. Nejvyšší míra obtíží byla přibírání na váze (43 bodů). Stejný průměr byl zaznamenán u kašle a bolesti (29 bodů), problémy při jídle ve společnosti (průměr 25 bodů), pocit nemoci a užívání analgetik se také shodoval (24 bodů), sucho v ústech (19 bodů), problémy s řečí (10 bodů), polykání (7 bodů). U pacientů nebyly zjištěny žádné problémy s otevíráním úst.



Obrázek 4. Graf 3. Symptomatické škály

8 DISKUSE

Cílem onkologické léčby není jen záchrana života pacienta, ale jeho vyléčení se zachováním maximální kvality života. V některých situacích se v onkologické léčbě nabízejí různé metody se srovnatelnou pravděpodobností kontroly nádoru, ale lišící se spektrem vedlejších účinků. K vyhodnocení jejich dopadu na kvalitu života pacientů byly vypracovány parametrické dotazníky kvality života, jako je obecný EORTC QLQ-C30 a na nádory ORL oblasti zaměřený dotazník EORTC QLQ-H&N35.

V naší práci jsme se zaměřili na hodnocení kvality života u pacientů léčených HDR brachyterapií pro nádory dutiny ústní s mediánem sledování 47 měsíců po léčbě. Jedná se o první krok v tomto směru a naše studie má podstatné limitace. Je to zejména absence hodnocení kvality života pacientů před léčbou, malý soubor pacientů, protože se dostávají na kontroly v půlročních intervalech, nemožnost porovnání kvality života pacientů léčených HDR brachyterapií, chirurgickou léčbou a zevním ozařováním. Na druhé straně se jedná o první pokus o hodnocení kvality života u pacientů léčených HDR brachyterapií, protože neexistuje podobná studie a publikace hodnotící kvalitu života po chirurgické léčbě a zevní radioterapii se teprve začínají objevovat.

Existuje pouze jediná publikace zabývající se kvalitou života u pacientů léčených LDR brachyterapií na souboru 20 pacientů (Yoshimura, 2009). Hodnocení je provedeno před LDR brachyterapií, po 3 měsících, 6 měsících a 12 měsících. Tabulka č. 9. předvede porovnání výsledků QLQ-C30 našeho souboru pacientů a studie s LDR brachyterapií.

Tabulka 9. Porovnání kvality života EORTC QLQ-C30 u HDR a LDR brachyterapie

Porovnání kvality života EORTC QLQ-C30 u HDR a LDR brachyterapie		
	HDR terapie	LDR terapie
Celkový zdravotní stav	70	74
Funkční škály:		
Sociální fungování	74	90
Kognitivní funkčnost	80	86
Emoční funkčnost	83	94
Výkon a plnění rolí	86	96
Fyzická funkčnost	80	93
Symptomatické škály:		
Únava	29	21

Nauzea a zvracení	8	1
Bolest	17	11
Nechutenství	21	0
Průjem	2	8
Zácpa	14	8
Finanční problémy	14	5
Dušnost	17	8

Porovnání výsledků symptomatických škál dotazníku QLQ-H&N35 v našem souboru a v souboru s LDR brachyterapií ukáže tabulka č. 10.

Tabulka 10. Porovnání kvality života EORTC QLQ-H&N u HDR a LDR brachyterapie

Porovnání kvality života EORTC QLQ-H&N u HDR a LDR brachyterapie		
	HDR terapie	LDR terapie
Přibírání na váze	43	47
Doplňky stravy	14	16
Otevírání úst	0	8
Kašel	29	12
Problémy v sexuální oblasti	21	28
Sucho v ústech	19	25
Lepkavé sliny	26	15
Analgetika	24	16
Bolest	29	5
Ztráta váhy	12	6
Problémy při jídle ve společnosti	25	5
Problémy ve společenském kontaktu	12	7
Problémy se zuby	14	19
Problémy s řečí	10	10
Smyslové problémy	7	4
Polykání	7	2
Výživová sonda	15	16
Pocit nemoci	24	12

Toto mechanické porovnání vyznívá ve prospěch hypotézy o vyšší toxicitě HDR BT oproti porovnání s LDR BT, ačkoliv dle publikované literatury riziko závažných pozdních komplikací ve smyslu nekrózy měkkých tkání a osteoradionekrózy je srovnatelné. Musíme však mít na paměti, že porovnáváme malé soubory s rozdílnou dobou hodnocení od léčby a s různými potenciálními komorbiditami a absence hodnocení kvality života našich pacientů před léčbou neumožňuje posoudit, do jaké míry brachyterapie ovlivnila vstupní kvalitu života.

V porovnání s chirurgickou léčbou dopadají pacienti v našem souboru výrazně lépe jak v hodnocení funkčních škál a celkového zdravotního stavu tak v hodnocení symptomatických škál dle QLQ-C30 a QLQ-H&N35 (Schliephake, 2002) a totéž platí pro porovnání našeho souboru s pacienty léčenými kombinací zevního ozáření a operace (Klug, 2002).

9 ZÁVĚR

Hodnocení dotazníků kvality života se stává důležitým nástrojem při hodnocení efektivnosti různých léčebných metod. Toto hodnocení by mělo být prospektivní a vycházet z kvality života před onkologickou léčbou.

Naše první předběžné výsledky mohou být podkladem pro hypotézu, že HDR brachyterapie umožňuje efektivní léčbu nádorů dutiny ústní s lepší kvalitou života v porovnání s chirurgickou léčbou nebo s kombinací chirurgické léčby a zevní radioterapie, byť patrně s mírně horší kvalitou života než poskytuje LDR brachyterapie.

10 POUŽITÁ LITERATURA

1. POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER. *Obecná patologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2011, xiii, 290 s. ISBN 978-80-7262-773-8
2. MARTINA KUBECOVÁ A KOLEKTIV. *Onkologie: učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty UK* [online]. Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, 2011 [cit. 2015-06-14]. ISBN 978-80-254-9742-5. Dostupné z: KUBECOVÁ, Martina. A KOLEKTIV. *Onkologie: Učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty UK*. 2011. vyd. Karlova Univerzita v Praze, 3. lékařská fakulta, Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV. ISBN 978-80-254-9742-5. Dostupné z: www.lf3.cuni.cz/cs/pracoviste/onkologie/skripta
3. SOBIN, L.H., M.K. GOSPODAROWICZ a Ch. WITTEKIND. *TNM klasifikace zhoubných novotvarů* [online]. 7. MARTINA KUBECOVÁ A KOLEKTIV. *Onkologie: učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty UK* [online]. Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, 2011 [cit. 2015-06-14]. ISBN 978-80-904259-6-5. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/publikace/tnm-klasifikace-zhoubnych-novotvaru-7-vydani-original-2011>
4. HNILICOVÁ, H a Vladimír BENCKO. Kvalita života - vymezení pojmu a jeho význam pro medicínu. *Praktický lékař*. 2005, 85(11), 656-660. ISSN 0032-6739.
5. GRIM, Miloš a Rastislav DRUGA. *Základy anatomie*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2002, 119 s. ISBN 978-80-7262-179-8.
6. DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rozstislav. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2015-6-15]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
7. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. 1. vyd. Praha: Galén, c2010, xxi, 417 s. ISBN 978-80-7262-648-9.
8. PETERA, Jiří. *Moderní radioterapeutické metody*. 1. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 1998, 33 s. ISBN 8070132663.
9. ŠLAMPA, CSC., doc. MUDr Pavel a doc. MUDr. Jiří PETERA, PH.D. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha 5: Galén a Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.

10. BINAROVÁ, Andrea. *Radioterapie*. 1. vyd. Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.
11. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-80-210-6061-6.
12. URBANOVÁ, MUDr. Markéta. *Varovné příznaky v ORL oblasti – příznaky onkologických onemocnění* [online]. [cit. 2015-10-24]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/varovne-priznaky-v-orl-oblasti-priznaky-onkologickych-onemocneni-449626>
13. KLOZAR, Doc. MUDr. Jan. *Karcinom dutiny ústní a orofaryngu* [online]. [cit. 2015-10-24]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/karcinom-dutiny-ustni-a-orofaryngu-150744>
14. VOŠMIK, MUDr. Milan. *Moderní technologie v radioterapii nádorů hlavy a krku*. Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové, 2014.
15. PETERA, prof. MUDr. Jiří. Brachyterapie nádorů ORL oblasti. *Onkologiecs* [online]. 2012, **2012**(6(5)) [cit. 2015-10-24]. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2012/05/05.pdf>
16. HAVLÍČEK, František. *Patologie*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 1997. ISBN 80-7184-424-1.
17. MAČÁK, Jiří, Jana MAČÁKOVÁ a Jana DVOŘÁČKOVÁ. *Patologie*. 2., dopl. vyd. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3530-6.
18. *EORTC* [online]. Brussels: EORTC, 2014 [cit. 2016-02-29]. Dostupné z: <http://www.eortc.org/>
19. *Quality of life of oral cancer patients after low-dose-rate interstitial brachytherapy*. 2009, **2009**(3), 8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.001.
20. GERBAULET A, PÖTTER R, MAYERON JJ., MEERTENS H., Van LIMBERGEN E., eds. *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy*. Leuven, Belgium, 2002.
21. GERBAULET A, PERNOT M: *Le carcinome epidermoide de la face interne de joue. A propos de 748 malades*. *J Eur Radiother* 1985; 6: 1 – 4
22. INOUE T., YAMAYAKI H., KOIYUMI M. High dose rate versus low dose rate interstitial radiotherapy for carcinoma of the floor of mouth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 53–58.
23. GUINOT JL, SANTOS M, TORTAJADA MI. Efficiency of high-dose-rate interstitial brachytherapy in patients with oral tongue carcinoma. *Brachytherapy* 2010; 9: 227–234

24. OLÍŠAROVÁ, Věra. Kvalita života jako součást ošetrovatelství. *Kontakt* [online]. 2013, **2013**(15), 14-21 [cit. 2016-03-26]. Dostupné z: <http://casopis-zsfju.zsf.jcu.cz/kontakt/administrace/clankyfile/20130321134930700275.pdf>
25. *Masarykův onkologický ústav* [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2015 [cit. 2016-03-29]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/nadory-ustni-dutiny/t3318>
26. SCHLIEPHAKE H, JAMIL MU: Prospective evaluation of quality of life after oncologic surgery for oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002, 31, 427 – 433
27. KLUG C., NEUBURG C., GLASER B., et al: Quality of life 2 – 10 years after combined treatment for advanced oral and oropharyngeal cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002, 31, 664 – 669).